



Fakultät für Medizin

Deutsches Herzzentrum München  
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen  
Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert

## **Neue Stenttechnologien zur Behandlung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung**

Michael Manuel Valeskini

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzende: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. Prof. Dr. Marcus Makowski

Die Dissertation wurde am 13.10.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.03.2021 angenommen.

## Abstract (English)

Percutaneous coronary intervention using drug-eluting metal stents is the dominant treatment strategy of the interventional cardiology. Although these stents combine mechanical support with inhibition of neointimal hyperplasia, they consecutively delay arterial healing and thus represent a trigger for chronic inflammatory reactions (Stefanini & Holmes, 2013). The advantage of bioresorbable stents is the temporary mechanical support with drug release, as well as a complete biodegradation during time. This could overcome long-term limitations in the use of drug-eluting metal stents (Kereiakes, Onuma, Serruys, & Stone, 2016). To investigate the clinical safety of bioresorbable stents in clinical practice, the ISAR-ABSORB registry offers long-term data. The aim of this study was to report clinical outcomes in patients treated in routine practice with an everolimus-eluting bioresorbable stent. The ISAR-ABSORB registry enrolled consecutive patients undergoing BRS implantation in routine clinical practice at 2 high-volume centers in Germany. Angiographic follow-up was scheduled after 6 to 8 months and clinical follow-up after 24 months after the index procedure. The primary endpoint was the composite of death, myocardial infarction, or target lesion revascularization. Secondary endpoints included the individual components of the primary endpoint, as well as the rate of definite stent thrombosis. Event rates were calculated using the Kaplan-Meier method. A total of 419 patients were included. The mean age was  $66.6 \pm 10.9$  years, 31.5 % had diabetes mellitus and 39.0 % presented with acute coronary syndrome. 95 % of lesions were considered complex according to the American College of Cardiology/American Heart Association, and 13.1 % of all lesions were bifurcation lesions. The mean reference vessel diameter was  $2.89 \pm 0.46$  mm. At 2 years, the primary endpoint had occurred in 21.6 % of patients: death in 6.3 %, myocardial infarction in 3.9 %, target lesion revascularization in 16.0 %, and definite stent thrombosis in 3.8% of the cases. In summary, long-term data of patients treated with bioresorbable stents showed a higher event rate than expected for adverse events. Further studies are needed to examine the clinical safety of this young technology and to determine the impact of an optimized implantation technique as well as the optimal duration of a dual antiplatelet therapy in these patients (Wiebe et al., 2017).

## Abstract (Deutsch)

Die perkutane Koronarintervention mittels medikamentenfreisetzender Metallstents stellt die dominante Behandlungsstrategie in der interventionellen Kardiologie dar. Zwar vereinen diese die mechanische Unterstützung mit einer medikamentösen Inhibition einer neointimalen Hyperplasie, führen jedoch konsekutiv zu einer Verzögerung der arteriellen Gefäßwandheilung und stellen somit einen Trigger für eine chronische Entzündungsreaktion dar (Stefanini & Holmes, 2013). Vollständig bioresorbierbare Koronarstents bieten den Vorteil einer passageren Gefäßstütze mit Medikamentenfreisetzung, sowie einer kompletten Biodegradation im Verlauf. Damit könnten die Langezeitlimitationen in der Verwendung von medikamentenfreisetzenden Metallstents überwunden werden (Kereiakes et al., 2016). Um die klinische Sicherheit dieser neuen Stenttechnologie im klinischen Alltag zu untersuchen, beschäftigt sich diese Arbeit mit den Langzeitdaten des ISAR-ABSORB Registers. Das Ziel war es die klinischen Outcomes von Patienten, welche mittels eines Everolimus-freisetzenden bioresorbierbaren Stents therapiert wurden, zu analysieren. Das ISAR-ABSORB Register schloss hierfür Patienten an zwei deutschen Zentren ein. Ein angiographisches Follow-Up war nach 6-8 Monaten nach der Index Prozedur geplant. Ein klinisches Follow-Up wurde nach 24 Monaten nach Index Prozedur durchgeführt. Als primärer Endpunkt wurde eine Kombination aus Tod, Myokardinfarkt und Zielläsion-Revaskularisation bestimmt. Sekundäre Endpunkte waren sowohl die individuellen Ereignisse des primären Endpunktes, als auch die definitive Stentthrombose. Die Inzidenz an unerwünschten Ereignissen wurde mithilfe der Kaplan-Meier Methode bestimmt. Insgesamt wurden dafür 419 Patienten eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter lag bei  $66,6 \pm 10,9$  Jahren, 31,5 % litten an einem Diabetes mellitus und 39,0 % stellten sich im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms vor. 95 % der Läsionen wurden hierbei nach dem American College of Cardiology/American Heart Association als komplex gewertet und 13,1 % waren Bifurkationsläsionen. Der durchschnittliche Durchmesser des Referenzgefäßes betrug  $2,89 \pm 0,46$  mm. Nach 2 Jahren trat der primäre Endpunkt in 21,6 % der Fälle auf: Tod in 6,3 %, Myokardinfarkt in 3,9 %, Zielläsion-Revaskularisation in 16,0 % und definitive Stentthrombose in 3,8 % der Fälle. Zusammenfassend zeigten die Langzeitdaten eine höhere Ereignisrate als erwartet an unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit bioresorbierbaren Stents. Es werden daher weitere Studien benötigt, um die klinische Sicherheit dieser jungen Technologie zu untersuchen und um die Bedeutung einer optimierten Implantationstechnik und der optimalen Dauer einer dualen Plättchenhemmung zu überprüfen (Wiebe et al., 2017).

# Inhaltsverzeichnis

Abstract (English) .....	2
Abstract (Deutsch).....	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	6
1. Einleitung.....	9
2. Wissenschaftlicher Hintergrund dieser Studie.....	10
2.1 Historie der interventionellen Kardiologie.....	10
2.1.1 Der erste bioresorbierbare Stent .....	11
2.2 Allgemeiner Aufbau eines Koronarstents .....	12
2.2.1 Stentplattform .....	13
2.2.2 Antiproliferatives Agens .....	16
2.2.3 Polymerbeschichtung.....	17
2.3 Aktueller Stand der Stenttechnologie .....	18
2.3.1 Drug-eluting Stents der neuen Generation.....	18
2.3.2 Bioresorbierbare Stents.....	21
2.3.2 Der Absorb Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold .....	22
2.3.3 Weitere bioresorbierbare Stents.....	23
2.6 Zielsetzung dieser Arbeit.....	26
3. Methodik und Durchführung .....	27
3.1 Studiendesign.....	27
3.1.1 Studienpopulation.....	27
3.1.2 Index Prozedur .....	27
3.1.3 Follow-Up .....	28
3.1.4 Quantitative Koronarangiographie .....	28
3.1.5 Endpunkte .....	28
3.1.6 Definitionen.....	29
3.2 Statistische Auswertung.....	30
4. Ergebnisse .....	32
4.1 Basalcharakteristika .....	32
4.2 Outcomes .....	34
5. Diskussion.....	39
5.1 Daten aus randomisierten Studien.....	39
5.2 Beurteilung der Ergebnisse aus dem ISAR-ABSORB Register .....	42

5.4	Klinische Daten aus großen Registerstudien .....	43
5.5	Ausblick .....	44
5.6	Limitationen .....	45
6.	Zusammenfassung.....	46
	Abbildungsverzeichnis.....	47
	Tabellenverzeichnis .....	48
	Literaturverzeichnis.....	49
	Danksagung .....	58

## Abkürzungsverzeichnis

---

3-MPMA	3-trimethoxysilylpropyl-methacrylate
Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
AE	Adverse event (Deutsch: unerwünschtes Ereignis)
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	Bare metal stent (Deutsch: Metallstent ohne Medikamentenbeschichtung)
BRS	Bioresorbierbarer Stent
BVS	Bioresorbable vascular scaffold (Deutsch: bioresorbierbarer Stent)
CE	Conformité Européenne
DAPT	Dual antiplatelet therapy (Deutsch: duale Plättchenhemmung)
DES	Drug-eluting Stent (Deutsch: Medikamentenfreisetzender Metallstent)
DOCE	Device-oriented composite endpoint (Deutsch: Device-bezogener kombinierter Endpunkt)
EES	Everolimus-eluting stent (Deutsch: Everolimus-freisetzender Stent)
E-ZES	Endeavor Zotarolimus-eluting stent (Deutsch: Endeavor Zotarolimus-freisetzender Stent)
HPMA	2-hydroxypropyl-methacrylate
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartilsabstand
ISR	In-Stent-Restenose
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAD	Left anterior descending coronary artery (entspricht: Ramus interventricularis anterior)
LCx	Left circumflex coronary artery (entspricht: Ramus circumflexus)
LLL	Late lumen loss (Deutsch: später Lumenverlust)

LMA	Lauryl-methacrylate
MACE	Major adverse cardiac events (Deutsch: schwere kardiale Ereignisse)
Mg	Magnesium
MI	Myokardinfarkt
MPC	Methacryloyloxyethyl-phosphorylcholine
mTOR	Mammalian target of rapamycin
PBMA	Poly-n-butyl-methacrylate (Methacrylsäurebutylester)
PCI	Percutaneous coronary intervention (Deutsch: perkutane Koronarintervention)
PDLA	Poly-D-lactid acid (Deutsch: Poly-D-Laktatsäure)
PDLLA	Poly-D-L-lactid acid (Deutsch: Poly-D,L-Laktatsäure)
PES	Paclitaxel-eluting stent (Deutsch: Paclitaxel-freisetzungender Stent)
PEVA	Polyethylene-covinyl-acetate (Deutsch: Ethylen-Vinylacetat-Copolymer)
PHMA	Polyhexyl-methacrylate
PLGA	Poly-lactid-co-glycolic acid
PLLA	Poly-L-lactid acid (Deutsch: Poly-L-Laktatsäure)
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (Deutsch: perkutane transluminale Koronarangioplastie)
PVDF-HFP	Copolymer of vinylidene fluoride and hexafluoropropylene monomers (Copolymer aus Polyvinylidenfluorid und Hexafluorpropylen)
PVP	Polyvinylpyrrolidinone
QCA	Quantitative Koronarangiographie
RCA	Right coronary artery (entspricht: Ramus coronaria dextra)
RCT	Randomized controlled study (Deutsch: randomisierte kontrollierte Studie)
R-ZES	Resolute Zotarolimus-eluting stent (Deutsch: Resolute Zotarolimus-freisetzungender Stent)
SES	Sirolimus-eluting stent (Deutsch: Sirolimus-freisetzungender Stent)

SIBS	Poly-styrene-b-isobutylene-b-styrene (Deutsch: Poly-Styrol-b-isobutylen-b-Styrol)
ST	Stentthrombose
SVD	Small vessel disease (Deutsch: Erkrankung kleiner Gefäße)
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLF	Target lesion failure (Deutsch: Versagen der Zielläsion)
TLR	Target lesion revascularization (Deutsch: Zielläsion-Revaskularisation)
TVR	Target vessel revascularization (Deutsch: Zielgefäß-Revaskularisation)
ULN	Upper limit of normal (Deutsch: oberer Grenzwert)
VLST	Very late stent thrombosis (Deutsch: sehr späte Stentthrombose)



# 1. Einleitung

---

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der Haupttodesursachen in den Industrieländern. Auch wenn die Mortalität der KHK in den letzten Jahren abgenommen hat, bleibt sie in ca. ein Drittel der Fälle oder mehr die Todesursache bei Personen, die älter als 35 Jahre sind (Benjamin et al., 2018; Nichols, Townsend, Scarborough, & Rayner, 2014; Rosamond et al., 2008). Zu den Hauptrisikofaktoren zählen: arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, Übergewicht oder Fettleibigkeit, Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung, Stress, sowie Alter, Geschlecht (m>w) und eine positive Familienanamnese (Hajar, 2017). Neben Lifestyle-Änderungen und medikamentöser Therapiemöglichkeiten, steht vor allem bei fortgeschrittenen oder akuten Situationen die Revaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention oder Bypass-Operation im Vordergrund (Knuuti et al., 2020). Hierbei stellen bioresorbierbare Koronarstents eine neue Alternative dar, die auf die Reduzierung der Inzidenz des späten Stentversagens von konventionellen medikamentenbeschichteten Metallstents abzielt (Joner et al., 2006). Eine Metaanalyse von sechs randomisierten Studien konnte eine vergleichbare Effektivität nach einem Jahr von bioresorbierbaren Stents im Vergleich zu konventionellen medikamentenfreisetzenden Metallstents nachweisen, zeigte jedoch auch Bedenken hinsichtlich eines zweifach erhöhten Risikos für die Entwicklung von Stentthrombosen bei Patienten, die mit einem bioresorbierbaren Stent behandelt wurden (Cassese et al., 2016). Um die klinische Sicherheit dieser Stentsysteme ausreichend bewerten zu können, werden daher Langzeitdaten aus der klinischen Praxis benötigt.

## 2. Wissenschaftlicher Hintergrund dieser Studie

---

### 2.1 Historie der interventionellen Kardiologie

Im September 1977 führte Andreas Grüntzig die erste perkutane, transluminale Koronarangioplastie (Percutaneous transluminal coronary angioplasty; PTCA) an einem 38-jährigen Patienten durch. Durch Ballonangioplastie (Gefäßaufdehnung mittels Ballon) therapierte er eine hochgradige Koronarstenose des proximalen Ramus interventricularis anterior (Left anterior descending coronary artery; LAD). Dieses Ereignis wird als Grundstein der interventionellen Kardiologie angesehen (Gruntzig, 1978; Meier, 2001). Da die alleinige PTCA im Verlauf mit ischämischen Komplikationen einherging, wie Gefäßokklusion und Restenosen, wurden dafür Metallkoronarstents entwickelt. Diese wurden an der jeweiligen Engstelle nach der Ballonangioplastie eingesetzt. Die ersten Stents wurden in Toulouse und Lausanne im März und April 1986 implantiert (Roubin et al., 1992; Sigwart, Puel, Mirkovitch, Joffre, & Kappenberger, 1987). Anfangs nur in Notfallsituationen wie PTCA-induzierter Aortendissektion, später auch bei elektiven Eingriffen zeigte die Verwendung eines Stents signifikant weniger Restenosen im Verlauf (Fischman et al., 1994; Serruys et al., 1994). Der von der Firma Medivent (Medivent, SA, Schneider Europe AG) entwickelte „Wallstent“ zählte zu den ersten Metallstents (Bare metal stent; BMS) (Sigwart et al., 1987). Ein weiterer erfolgreicher BMS war der Palmaz-Schatz Stent (Palmaz, 1988), der mit einem hohen Erfolg und einer niedrigen Rate an späten Restenosen in der klinischen Praxis überzeugte (Kimura, Tamura, Yokoi, & Nobuyoshi, 1994; Schatz et al., 1991).

Trotz der verbesserten Komplikations- und Restenoseraten und der periprozeduralen Therapie mit Heparin (bis 15 000 Einheiten) zeigten sich zwei wichtige Limitationen in der Benutzung von BMS (Byrne, Joner, & Kastrati, 2015): Zum einen traten in ca. 4 % (Savage et al., 1994) bis 18 % (Serruys et al., 1991) der Fälle innerhalb der ersten 14 Tage Stentthrombosen (ST) auf. Dies beruht sowohl darauf, dass der Stent als solches einen Fremdkörper darstellt, der die Thrombozytenaggregation triggert und die Gerinnungskaskade aktiviert, als auch auf der Stentimplantation als Eingriff selbst. Durch die Stentimplantation kann es zur Verletzung des Gefäßendothels und damit zur Freisetzung von thrombogenem Material der Subintima, Intima-Media und von atherosklerotischen Plaques kommen (Kukreja, Onuma, Daemen, & Serruys, 2008). Zum anderen kam es zu In-Stent-Restenosen (ISR) (Byrne et al., 2015). Nach einem Jahr zeigten Studien eine Rate an In-Stent-Restenosen von 14 % (Serruys et al., 1991) bis 39 % (Savage et al., 1994), bzw. von 33,2 % (Kastrati, Schomig, Dietz, Neumann, & Richardt, 1993). Die Entstehung einer ISR beruht dabei auf einer überschießenden neointimalen Hyperplasie im Sinne eines Heilungsprozesses als Folge von Gefäßverletzungen bei der Stentimplantation (Byrne et al., 2015).

Durch Einführung der dualen Plättchenhemmung (dual antiplatelet therapy; DAPT), bestehend aus Aspirin und einem ADP (Adenosindiphosphat)-Antagonist des P2Y<sub>12</sub>

Rezeptors auf der Thrombozytenoberfläche, kam es zu einem signifikant besseren klinischen kardiovaskulären Outcome gegenüber der Therapie mit Antikoagulantien allein oder in Kombination mit Aspirin. Sowohl die Stentthromboserate, als auch die Blutungskomplikation wurden reduziert. Ticlopidin stellt die erste Generation der ADP-Antagonisten dar (Leon et al., 1998; Schomig et al., 1996; van Domburg et al., 1999). Studien zeigten im Verlauf die Überlegenheit von Clopidogrel (ADP-Antagonist der zweiten Generation) plus Aspirin, weshalb diese Kombination zum Standard wurde (Bertrand, Rupprecht, Urban, Gershlick, & Investigators, 2000).

Um der dennoch ausgeprägten auftretenden neointimalen Hyperplasie mit ISR als Folge entgegen zu treten, wurden 2002/2003 die ersten medikamentenfreisetzenden Koronarstents (Drug-eluting Stents; DES) zugelassen. Dabei wird der Stent als Träger für antiproliferative Medikamente genutzt (Kukreja et al., 2008). Mehrere Studien zeigten die signifikante Reduktion von neointimaler Proliferation und den damit verbundenen notwendigen Revaskularisationen von klinisch und angiographisch apparenten Restenosen (Kastrati et al., 2007; Luscher et al., 2007; Morice et al., 2002; Moses et al., 2003; Sabate et al., 2005; Stone et al., 2005; Stone et al., 2004; Stone et al., 2007). Jedoch zeigte eine Studie, dass die ersten DES bezüglich des Langzeitüberlebens und des Auftretens von Myokardinfarkten nach ca. 60 Monaten keine signifikante Reduktion gegenüber BMS beweisen konnten. Stattdessen traten gehäuftere späte Stentthrombosen auf. (Kastrati et al., 2007). Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die antiproliferative Substanz sowohl die erwünschte Inhibition der Proliferation und Migration von vaskulären Muskelzellen, als auch die dadurch verschlechterte Reendothelialisierung zur Folge hat. Folglich, u.a. durch verzögerte Heilung und Freisetzung von Thromboplastin (*engl.* Tissue factor) entsteht eine erhöhte Thrombogenität, und damit ein erhöhtes Stentthromboserisiko (Luscher et al., 2007). Dieses Ergebnis wurde durch mehrere Studien bestätigt (Brodie et al., 2011; Kukreja et al., 2009; McFadden et al., 2004; Schulz et al., 2009; Tada, Byrne, Simunovic, et al., 2013).

Mit der Entwicklung der DES der zweiten Generation konnte die antirestenotische Effektivität bei optimiertem Stentdesign deutlich verbessert werden und die Häufigkeit von Restenosen und Stentthrombosen signifikant gesenkt werden (Stefanini & Holmes, 2013). Auch wenn der DES der neuen Generation hinsichtlich seines Risikos für Stentthrombosen bessere Ergebnisse erzielen konnte (Tada, Byrne, Simunovic, et al., 2013), stellen bioresorbierbare Koronarstents (BRS) eine Alternative dar, um die Limitationen eines lebenslang bestehenden metallischen Grundgerüsts aufzuheben.

### **2.1.1 Der erste bioresorbierbare Stent**

Bereits im Jahr 1990, und damit ca. 4 Jahre nach Gebrauch des ersten BMS (Roubin et al., 1992; Sigwart et al., 1987), wurde über die Entwicklung eines Stents, der sich vollkommen auflöst, diskutiert. 1998 wurde der erste sich vollständig auflösende Koronarstent, der „Igaki-Tamai“ Stent (Igaki Medical Planning Co, Ltd) implantiert. Entwickelt wurde dieser vom

Ingenieur Dr. Keiji Igaki und dem Kardiologen Dr. Hideo Tamai. Abb. 1 bildet den Koronarstent ab (Nishio et al., 2012).

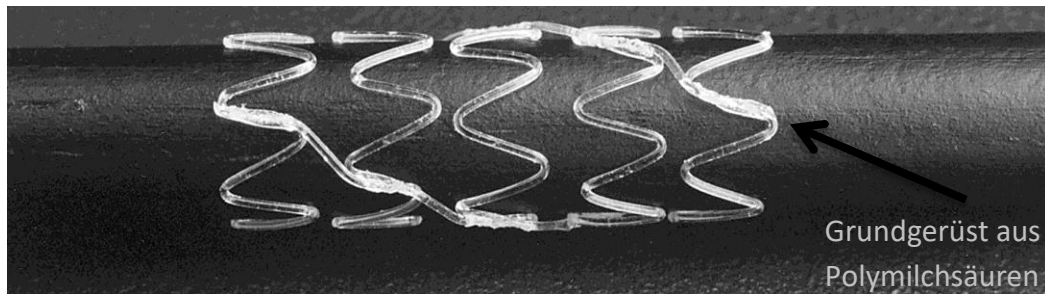


Abbildung 1: „Igaki-Tamai“ Stent mit bioresorbierbarem Scaffold – vgl. (Tamai et al., 2000)

Der Stent ist aufgebaut aus Poly-L-Laktatsäuren in einem zickzack Muster. Die Implantation umfasst sowohl die Methode mittels Ballonexpansion, als auch durch Selbsterweiterung bei Temperatureinwirkung. Eine erste Studie zeigte nach sechs Monaten Beobachtungszeitraum vielversprechende Ergebnisse. Dabei wurden wichtige Schritte in Richtung Machbarkeit und Sicherheit für den Gebrauch von bioresorbierbaren Scaffolds gemacht (Tamai et al., 2000). Selbst nach 10 Jahren Follow-Up konnten akzeptable Ergebnisse bezüglich der Rate an schweren kardialen Ereignissen (major adverse cardiac events; MACE) ohne Stent Recoil und Gefäßremodelling gezeigt werden (Nishio et al., 2012). Innerhalb dieses Zeitraumes wurden 50 Patienten mit insgesamt 63 Läsionen, welche mittels eines „Igaki-Tamai Stent“ therapiert wurden, beobachtet. In 2 Fällen wurde eine Stentthrombose dokumentiert. Anhand dieser Studie wurde eine Langzeit Sicherheit der BRS gezeigt. Dennoch wurde die weitere Entwicklung dieser Stenttechnologie zunächst unterbrochen. Dies war auf zwei Gründe zurückzuführen: Erstens, den zur Implantation benötigten acht French Katheter. Zweitens, das bei der Untersuchung auf 80°C erhitzte Kontrastmittel für die Balloninflation, welches zu Schäden an der Gefäßwand führen konnte (Wiebe, Nef, & Hamm, 2014).

Heutige bioresorbierbare Scaffolds stellen eine revolutionierte Methode zur Behandlung von Erkrankungen der Koronargefäßen dar, um verbesserte Langzeitergebnisse gegenüber den medikamentenbeschichteten Metallstents zu zeigen (Kereiakes et al., 2016; Sotomi et al., 2017; Wiebe et al., 2014). Deshalb sind bioresorbierbare Koronarstents Gegenstand aktueller Forschung, um ihren Einsatz im klinischen Alltag zu eruieren, Fehler aufzudecken und entsprechend anzupassen.

## 2.2 Allgemeiner Aufbau eines Koronarstents

Die durch verschiedene Firmen entwickelten Stentvariationen können in drei übergeordnete Gruppen eingeteilt werden: Metallstents (BMS), medikamentenfreisetzende Metallstents (DES) und die bioresorbierbaren Stents (BRS) (Onuma & Serruys, 2011).

Prinzipiell besteht jeder Stent aus einer Stentplattform, die primär die Aufgabe übernimmt das Gefäß durch mechanische Stabilität offen zu halten. Diese kann entweder aus dauerhaftem Material oder aus bioresorbierbaren Verbindungen bestehen. Ist der Stent

zusätzlich noch in der Lage Medikamente (antiproliferative Agens) freizusetzen, wird das Grundgerüst mit einem Polymer (*engl.* polymer coating) überzogen, das zum einen als Speichersubstanz für das Medikament dient und zum anderen maßgebend für die Freisetzungskinetik des Agens ist (Kereiakes et al., 2016; Kukreja et al., 2008; Onuma & Serruys, 2011; Sotomi et al., 2017; Stefanini & Holmes, 2013; Wiebe et al., 2014). In den folgenden Kapiteln werden die jeweiligen Komponenten näher erläutert.

### **2.2.1 Stentplattform**

Die Stentplattform bildet das Grundgerüst eines Stents. Dabei steht eine große Anzahl an möglichen Materialien zur Verfügung, je nachdem, welche chemischen und physikalischen Eigenschaften der Stent besitzen soll. Die Stentplattform ist ein röhrenförmiges Konstrukt, das dem Gefäß mechanische Stabilität verleiht. Dabei gibt es zwei Arten, wie der Stent in das Gefäß eingebracht wird: „Balloon-expandable“ Stents werden durch Insufflation von Luft in einen Ballonkatheter, der innerhalb des Stents eingeführt wird, durch Druck implantiert. „Self-expanding“ Stents werden bereits in ihrer Endgröße hergestellt, außerhalb des Körpers komprimiert und an der gewünschten Stelle wieder expandiert (Garg & Serruys, 2010; Stoeckel, Bonsignore, & Duda, 2002).

Neben der verwendeten Implantationstechnik nimmt sowohl das für die Herstellung verwendete Material, als auch die Geometrie des Koronarstents einen hohen Stellenwert ein. Es existieren verschiedene Varianten bezüglich des geometrischen Aufbaus, wobei die am häufigsten verwendete Form aus fortlaufenden Z-förmigen Strukturelementen (Stentstreben, *engl.*: Struts) besteht, die mittels Verbindungselementen verbunden werden. Die Verbindungselemente können dabei entweder gerade (Non-Flex-Connectors) oder gebogen (Flex-Connectors) geformt sein. Struts können an jedem Punkt ein Verbindungselement aufweisen, oder auch nur periodisch verbunden sein. So existieren die Spitz-zu-Tal (*engl.* peak-to-valley) und die Spitz-zu-Spitz (*engl.* peak-to-peak) Verbindungsvarianten. In Abbildung 2 wird der modellhafte Aufbau eines Stents dieser Konstruktion mit den entsprechenden Bezeichnungen dargestellt (Stoeckel et al., 2002).

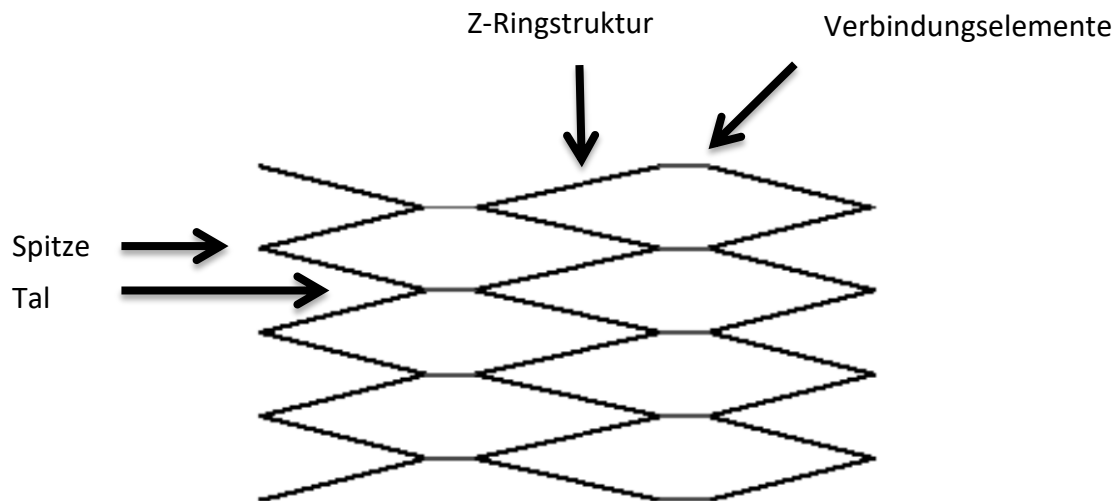


Abbildung 2: Allgemeine Geometrie eines Stents – vgl. (Stoeckel et al., 2002)

Weiterhin wird zwischen dem „*closed cell*“ und dem „*open cell*“ Modell unterschieden. Beim „*closed cell*“ Modell bilden alle Punkte zweier benachbarter Z-Stentstreben durch durchgehende Spitz-zu-Spitz Verbindungen geschlossene Gitterzellen. Zwar verleiht diese Konstruktion dem Stent eine hohe Radialkraft, jedoch auf Kosten der Flexibilität. In Folge dessen besteht die Möglichkeit, anstatt geraden Verbindungselementen gebogene Verbindungen zu verwenden. Solche Konnektoren werden typischerweise in einer U-, V-, S- oder N-Form hergestellt (Stoeckel et al., 2002).

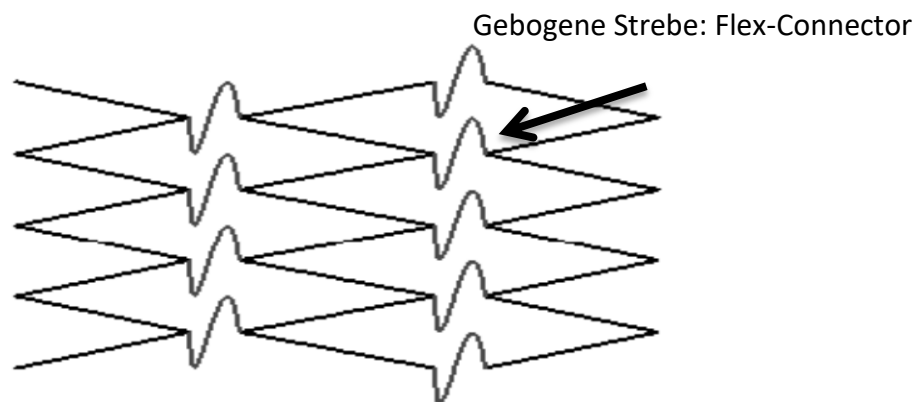
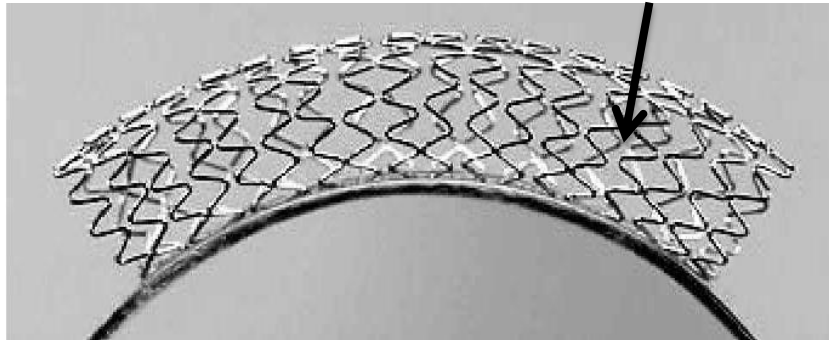


Abbildung 3: Modellhafter Stentaufbau im „*closed-cell*“ Bau mit gebogenen Konnektoren – vgl. (Stoeckel et al., 2002)

Beim „*open-cell*“ Modell sind die Konnektoren periodisch im Stent eingebaut, sodass nicht jeder Punkt eines Z-Ringes mit den benachbarten Streben verbunden wird. Klassischerweise in einer Spitz-zu-Spitz, Spitz-zu-Tal oder Mittelstrebe-zu-Mittelstrebe Verbindung. Diese Konstruktionsweise verleiht dem Stent eine sehr hohe Flexibilität, jedoch eine verringerte Radialkraft als bei dem „*closed-cell*“ Modell (Stoeckel et al., 2002).

„Open-cell“ Design



**Abbildung 4:** AVE S7 Stent mit periodischen Peak-to-Peak non-flex Konnektoren im „open cell“ Design – vgl. (Stoeckel et al., 2002)

Wie bereits erwähnt, nimmt das verwendete Material bei der Herstellung einen wichtigen Platz bezüglich der Stenteigenschaften im Gefäß ein. So sollte der Stent eine hohe Resistenz gegenüber Korrosion aufweisen und gut biokompatibel sein. Außerdem sollte er sowohl eine hohe Radialkraft im Gefäß aufweisen, als auch eine ausreichende Flexibilität, um ihn von endoluminal an gewünschter Stelle implantieren zu können (Stoeckel et al., 2002). Als Material für metallische Stentplattformen werden am häufigsten rostfreier Stahl vom Typ 316L, Cobalt-Chrom und Platin-Chrom Verbindungen benutzt. Cobalt-Chrom zeigt dabei eine verbesserte Radialkraft bei gleichzeitig besserer Röntgendichtigkeit im Vergleich zu rostfreiem Stahl, wodurch dünnere Stentstreben geformt werden können (Stefanini & Holmes, 2013; Stoeckel et al., 2002). Hintergrund war eine Studie, die zeigte, dass eine Korrelation zwischen dünneren Struts mit einem geringeren Restenoserisiko existiert (Kastrati et al., 2001).

Die Wirkweise von bioresorbierbaren Scaffolds wird in drei Abschnitte untergliedert: Revaskularisation, Gefäßrestaurierung und Resorption. Für die Resorption werden Materialien benötigt, die sich in vivo nach einer definierten Zeit auflösen. Hierfür stehen folgende Verbindungen zur Auswahl: Poly-L-laktatsäure (Poly-L-lactid acid; PLLA), Metalllegierungen aus Magnesium (Mg), tyrosinbasiertes Polycarbonat und Polyanhydridester mit Salicylat (Erbel et al., 2007; Sotomi et al., 2017; Wiebe et al., 2014).

### **Poly-L-Laktatsäure:**

PLLA-Verbindungen werden am häufigsten zur Herstellung von BRS verwendet. Bestehend aus einem semikristallinen Polymer ( $[-O-CH(CH_3)-CO-]_n-$ ), macht dessen kristalliner Anteil die geordneten Polymerketten, und dessen nicht kristalliner Anteil die zufällig angeordneten Polymerketten aus. Dabei repräsentiert der kristalline Anteil die mechanische Stabilität, wohingegen der nicht kristalline Anteil wichtig für kontrollierte Freisetzung von Medikamenten ist. So erreicht ein auf PLLA-basierter BRS eine Radialkraft vergleichbar zu der eines konventionellen DES. Im Rahmen der Resorption wird PLLA zu Laktat (lactat acid) hydrolysiert, das wiederum zu Pyruvat abgebaut wird. Pyruvat, welches als Substrat für den Citratzyklus dient, wird durch diesen zu Wasser und Kohlenstoffdioxid abgebaut. Diese zwei

Endstoffe werden über die Niere und Lunge eliminiert. (Sotomi et al., 2017; Wiebe et al., 2014). In Abbildung 5 wird der biochemische Abbau von PLLA abgebildet.

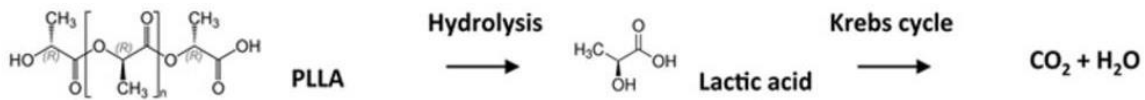


Abbildung 5: Abbau von PLLA zu Wasser und Kohlenstoffdioxid – vgl. (Sotomi et al., 2017)

### Legierungen mit Magnesium

Eine auf Magnesium (Mg<sup>2+</sup>) basierte Stentplattform, ist eine weitere Alternative für die Herstellung von BRS. Dabei kann das Magnesium mit Metallen wie Aluminium, Calcium, Mangan oder seltenen Erdelementen wie Yttrium, Zink oder Zirconium verbunden werden. Die Kombination nimmt Einfluss auf die mechanischen und physikalischen Eigenschaften des Stents. Die Idee hinter einem Mg-Scaffold ist zum einen die negative Ladung während des Abbaus, die antithrombotisch wirkt, und zum anderen die mechanische Stabilität, die durch höhere Radialkräfte die Verwendung von dünneren Struts erlaubt, obwohl Magnesium das leichteste Struktur Metall ist. Die Biodegradation verläuft in zwei Phasen: Zuerst erfolgt die anodische Reaktion, bei der Magnesium mit Wasser zu Magnesiumhydroxid und Wasserstoff reagiert. Als zweite Phase reagiert das Magnesiumhydroxid mit Calciumionen, Hydrogenphosphat und Wasser zu Calciumphosphat, Oxoniumionen, Magnesium und Wasser. Dieser Prozess kann bis zu einem Jahr andauern (Campos et al., 2013; Sotomi et al., 2017; Wiebe et al., 2014; Wittchow et al., 2013; Witte et al., 2008).

### Weitere bioresorbierbare Materialien

Auf tyrosinbasiertes Polycarbonat ermöglicht eine Radialkraft für ca. 6 Monate. Der Abbau erfolgt ähnlich zu PLLA über den Citratzyklus zu Ethanol, Wasser und Kohlenstoffdioxid. Hierbei dauert die Degradation zwischen 24 und 36 Monate. Polyanhydridester mit Salicylat dienen vor allem für die mechanische Stabilität. Der Abbau erfolgt innerhalb von ca. 15 Monaten zu Wasser, Kohlenstoffdioxid und Polycarbonat (Wiebe et al., 2014).

### **2.2.2 Antiproliferatives Agens**

Im Gegensatz zu bare metal stents, sind medikamentenfreisetzende Stents in der Lage, Medikamente an die Koronarwand abzugeben, um entweder immunsuppressive oder antiproliferative Effekte auf die glatten Muskelzellen hervorzurufen. Die ersten DES bedienten sich der Freisetzung von Sirolimus oder Paclitaxel. Paclitaxel bindet an die  $\beta$ -Tubulin Untereinheit der Mikrotubuli und verhindert somit dessen Abbau. Folglich kommt es zu einem Stillstand in der G<sub>0</sub>-, G<sub>1</sub>- und Mitosephase des Zyklus einer glatten Muskelzelle. Sirolimus als Limusderivat bindet intrazellulär an den Rezeptor FKBP12 und hemmt somit den Rezeptor für Rapamycin (mammalian target of rapamycin; mTOR). Dies führt zu einer Hochregulation der Kinase p27Kip1 und somit zu einem Stillstand in der G<sub>1</sub>-Phase im Zyklus



der glatten Muskelzelle. Sowohl Paclitaxel, als auch Sirolimus dient der Inhibition einer intimalen Hyperplasie bei gleichzeitigem physiologischem arteriellem Heilungsvorgang (Stefanini & Holmes, 2013). Eine große Metaanalyse mit einer Datenauswertung aus 38 Studien zeigte eine signifikante Reduktion der Zielläsion-Revaskularisation bei Verwendung von Sirolimus und Paclitaxel gegenüber BMS. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Reduktion bezüglich des Risikos definitiver Stentthrombosen (Stettler et al., 2007). Dies könnte auf einen verzögerten arteriellen Heilungsprozess und frühe Neoatherosklerose zurückzuführen sein. Eine überschießende antiproliferative Wirkung führt zu einer verzögerten Endothelialisierung der Struts und damit zu einer chronischen Entzündung und erhöhtem Risiko für thrombotische Ereignisse (Stefanini & Holmes, 2013). Sirolimus zeigte in einer Metaanalyse ein signifikant geringeres Risiko von Reintervention und Stentthrombosen gegenüber Paclitaxel (Schomig et al., 2007).

Die antirestenotische Effektivität dieser Medikamente war der Grund für die Entwicklung neuer, verbesserter auf Limus-Derivaten basierender Medikamente. Somit sind Stentvariationen der neuen Generationen u.a. mit Everolimus, Zotarolimus, Novolimus, Biolimus, Umirolimus oder Amphilimus beladen (Garg & Serruys, 2010; Lee & de la Torre Hernandez, 2018; Stefanini & Holmes, 2013).

### **2.2.3 Polymerbeschichtung**

Eine Polymerbeschichtung auf der Stentoberfläche dient sowohl als Speichermedium der antiproliferativen Substanz, als auch als Möglichkeit zu deren kontrollierter Freisetzung. Die ständige Weiterentwicklung von Polymeren zielt auf eine reduzierte lokale Entzündungsreaktion und vermindertes Thromboserisiko ab (Stefanini & Holmes, 2013).

Ein Polymer sollte folgende Charakteristika aufweisen: Es sollte biokompatibel mit dem Gewebe sein, keine Interaktion mit dem freizusetzenden Medikament haben und das antiproliferative Medikament in einer geeigneten Kinetik freisetzen. Ferner sollte das Polymer selbst biologisch inert sein und eine ausreichende mechanische Stabilität aufweisen können (Rizas & Mehilli, 2016; Schmidt & Abbott, 2018). In den letzten Jahren wurden in der Entwicklung der Polymere einige Fortschritte erreicht. Von dauerhaft bleibenden Polymeren, über biodegradierbare Polymere, bis hin zu Polymer-freien DES (Lee & de la Torre Hernandez, 2018).

Initial wurden Polyethylen-Vinylacetat-Copolymere (Polyethylene-covinyl-acetat; PEVA), Poly-n-Butyl-Methacrylate (Poly-n-butyl-methacrylate; PBMA) und Poly-Styrol-b-isobutylene-b-Styrol (poly-styrene-b-isobutylene-b-styrene; SIBS) als Polymere verwendet. Neuere Polymere sind: Copolymere aus Polyvinylidenfluorid und Hexafluorpropen (PVDF-HFP), methacryloyloxyethyl-phosphorylcholine (MPC), lauryl-methacrylate (LMA), 2-hydroxypropyl methacrylate (HPMA), 3-trimethoxysilylpropyl-methacrylate (3-MPMA), polyhexyl-methacrylate (PHMA), polyvinylpyrrolidinone (PVP) und Polyvinylacetat. Diese Polymere bleiben nach der Freisetzung des Medikaments als funktionsloser Bestandteil auf der

Stentoberfläche zurück (Rizas & Mehilli, 2016; Schmidt & Abbott, 2018). Die Einheilung der Stentstreben hängt maßgeblich von den langfristig im Körper verbleibenden Komponenten ab (Schomig et al., 2007). Diese Erkenntnis deckt eine wichtige Limitation der permanenten Polymerbeschichtungen auf. So stellt auch die Polymerbeschichtung, die nach Freisetzung des Medikaments auf dem Stent verbleibt, einen potentiellen Auslöser für eine chronische Entzündungsreaktion, verzögerte Reendothelialisierung und erhöhte Restenoseraten dar. Eine Studie konnte zeigen, dass es bei permanenten Polymerbeschichtungen im Vergleich zu polymer-freien DES zu einem größeren späten Lumenverlust (Late lumen loss; LLL) 6-8 Monate nach Index-PCI kommt (Byrne et al., 2009).

DES mit biodegradierbaren Polymeren konnten sich sowohl in intravaskulären Bildgebungsstudien (Barlis et al., 2010; Tada, Byrne, Schuster, et al., 2013), als auch in angiographischen und klinischen Langzeitbeobachtungen im Vergleich mit DES der alten Generation durchsetzen (Kufner et al., 2016; Kufner et al., 2011). Eine Überlegenheit gegenüber DES mit biokompatiblen permanenten Polymerbeschichtungen der neueren Generationen konnte jedoch nicht gezeigt werden (Kang et al., 2016).

## **2.3 Aktueller Stand der Stenttechnologie**

### **2.3.1 Drug-eluting Stents der neuen Generation**

DES der ersten Generation zeichneten sich durch eine Plattform aus rostfreiem Stahl mit Sirolimus oder Paclitaxel als Medikamentenbeschichtung aus. Hier zu nennen sind der Sirolimus-freisetzende Cypher Stent (Sirolimus-eluting stent; SES) (Cordis, Milpitas, CA) und der Paclitaxel-freisetzende TAXUS Stent (Paclitaxel-eluting stent; PES) (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts). Beide wiesen eine Dicke der Stentstreben von über 130 µm auf (Tomberli, Mattesini, Baldereschi, & Di Mario, 2018). SES und PES wurden in mehreren randomisiert kontrollierten Studien (Randomized controlled studies; RCT) getestet, wie die Metaanalyse von Bangalore et al. zeigt (Bangalore et al., 2012). Zahlreiche Studien zeigten vielversprechende mittel- bis langfristige Daten, wie eine signifikante Reduktion der In-Stent-Restenose, des späten Lumenverlusts und der Anzahl an Zielgefäß-/läsion-Revaskularisationen von SES und PES im Vergleich zu BMS (Grube et al., 2003; Morice et al., 2007; Morice et al., 2002; Moses et al., 2003; Silber et al., 2009; Stettler et al., 2007; Stone et al., 2004; Stone et al., 2007; Weisz et al., 2009).

Jedoch zeigte eine Metaanalyse, dass der Gebrauch von Sirolimus-freisetzenden Koronarstents keinen signifikanten Vorteil für das gesamte Langzeitüberleben und Abwesenheit eines Myokardinfarktes, verglichen mit BMS, bietet. Jedoch fiel ein verminderter Bedarf an Reinterventionen bei Personen, die mittels eines SES behandelt wurden, auf. Das Risiko für die Entwicklung von Stentthrombosen war jedoch mindestens genauso hoch wie in der Gruppe mit BMS, tendenziell sogar höher (Hazard Ratio 1,09; 95 % Konfidenzintervall, 0,64 – 1,86) (Kastrati et al., 2007). Dies wird vor allem durch verzögerte Endothelialisierung durch die Medikamentenfreisetzung und durch eine

Hypersensitivitätsreaktion auf die permanente Polymerbeschichtung bedingt (Camenzind, Steg, & Wijns, 2007; Kastrati et al., 2007; Tomberli et al., 2018).

Die DES der 2. Generation sollten durch verbessertes Stentdesign die Grenzen der frühen DES überwinden. Ein Beitrag dazu war die Verwendung von Metalllegierungen als Stentplattform, wodurch eine höhere Radialkraft bei simultaner Reduktion der Dicke der Stentstreben möglich war. Eine weitere Verbesserung war eine höhere Biokompatibilität der Polymere mit verbesserter Freisetzungskinetik von Limus-Derivaten (Tomberli et al., 2018). Als Stellvertreter der neuen Generation sind zu erwähnen: **Der Endeavor Zotarolimus-eluting stent (E-ZES)** (Medtronic, Minneapolis, Minnesota), bestehend aus einem Kobalt-Chrom Gerüst mit einem Phosphorylcholin Polymer. In Langzeituntersuchungen wurde seine Überlegenheit gegenüber früheren DES nachgewiesen. Im Vergleich mit dem Paclitaxel-freisetzenden TAXUS Stent war die Inzidenz an kardialen Tod oder Myokardinfarkt niedriger bei dem E-ZES (6,4 % vs. 9,1 %,  $p = 0,048$ ). Besonders fiel eine geringere Häufigkeit von Zielgefäß-Myokardinfarkten bei dem E-ZES auf (2,6 % vs. 6,0 %,  $p = 0,002$ ) (Kirtane et al., 2013). Ferner ist der **Resolute Zotarolimus eluting stent (R-ZES)** (Medtronic, Santa Rosa, California) zu nennen, bestehend aus einem Kobalt-Chrom Gerüst und einem BioLinx Polymer (Tomberli et al., 2018). Ein weiterer wichtiger Vertreter ist der **Everolimus-freisetzende Xience Stent** (Abbot Vascular, Santa Clara, California), bestehend aus einem Kobalt-Chrom Grundgerüst mit einer Strutdicke von 81  $\mu\text{m}$  und einem Polymer aus PBMA und PDFV-HFP. Ein weiterer Everolimus-freisetzender Stent ist der **Promus Elements Stent** (Boston Scientific, Massachusetts, USA), bestehend aus einem Platin-Chrom Grundgerüst mit einer Strutdicke von 81  $\mu\text{m}$  und einem Polymer aus PBMA und PDFV-HFP (Tomberli et al., 2018).

Studien zeigten eine reduziertes Risiko von Revaskularisationen, Myokardinfarkten und Stentthrombosen von Everolimus-freisetzenden Stents gegenüber Paclitaxel-freisetzenden Stents (Kedhi et al., 2010; Stone et al., 2010). Auch in Gegenüberstellung mit Sirolimus-freisetzenden Stents, konnte sich der Everolimus-freisetzende Stent in klinischen Langzeituntersuchungen durchsetzen. Eine große Studie zeigte eine signifikante Reduktion des Risikos an MACE nach fünf Jahren Beobachtungszeit, bestehend aus kardialen Tod, Myokardinfarkt, Zielgefäß-Revaskularisation (target vessel revascularization; TVR) und definitiver Stentthrombose (ST), von Everolimus-freisetzenden Stents im Vergleich zu Sirolimus-freisetzenden Stents (HR: 0.71, 95% Konfidenzintervall: 0.55 - 0.90;  $p = 0.006$ ). Die Stentthrombose war mit 0,4 % signifikant niedriger bei den Everolimus-freisetzenden Stents als bei den Sirolimus-freisetzenden Stents mit 2 % (Jensen et al., 2016). Um die Langzeitkomplikationen des DES, insbesondere die sehr späten Stentthrombosen (very late stent thrombosis; VLST), und die Notwendigkeit einer länger andauernden DAPT, reduzieren zu können, wurden weitere Stentdesigns entwickelt. Dazu zählen DES mit biodegradierbaren Polymeren, polymer-freie DES und BRS. (Finn et al., 2007; Nakazawa et al., 2011; Stefanini, Taniwaki, & Windecker, 2014).

## DES mit biodegradierbarem Polymer

Ein Ansatzpunkt in der Entwicklung neuer Stenttechnologien waren DES mit biodegradierbarem Polymer. Biodegradierbar bedeutet, dass das Polymer sich nach Freisetzung des antiproliferativen Agens auflöst, und somit keinen Auslöser für eine chronische Entzündung darstellt. Für die Produktion von biodegradierbaren Polymeren stehen verschiedene Substanzen zur Auswahl. Am häufigsten werden folgenden Moleküle verwendet: PLLA, PDLA (= Poly-D-lactid acid, D-Isomere), PDLLA (= Poly-D-L-lactid acid, L- und D-Isomere) und PLGA (= Poly-lactid-co-glycolic acid, Laktat und Glyko-Monomer) (Stefanini et al., 2014). Derzeit existieren mehrere Stentsysteme von verschiedenen Herstellern. Tabelle 1 gibt einen unvollständigen Auszug über DES mit biodegradierbaren Polymeren wieder.

**Tabelle 1:** Unvollständige Zusammenstellung an gegenwärtigen DES mit biodegradierbarem Polymer – vgl. (Garg & Serruys, 2010; Stefanini et al., 2014; Tomberli et al., 2018)

Stent	Grundgerüst	Medikament	Freisetzungskinetik	Polymer	Stentstrebe / Polymer in $\mu\text{m}$
<b>Synergy (Boston Scientific)</b>	Platin-Chrom	Everolimus	50 % während 30 Tagen	Abluminal PLGA	74/4
<b>Orsiro (Biotronik)</b>	Kobalt-Chrom	Sirolimus	50 % während 30 Tagen	Zirkumferentiell PLLA	60/7
<b>DESyne (Elixir Medical)</b>	Kobalt-Chrom	Novolimus	90% während 90 Tagen	Zirkumferentiell PDLLA	81/<3
<b>Combo (OrbusNeich)</b>	Rostfreier Stahl	Anti CD34 Antikörper und Sirolimus	95 % während 90 Tagen	Abluminal PDLLA/PLGA	100/5
<b>MiStent (Micell)</b>	Kobalt-Chrom	Sirolimus	100% während 60 Tagen	Zirkumferentiell PLGA	64/n.a.
<b>Ultimaster (Terumo)</b>	Kobalt-Chrom	Sirolimus	90% während 90 Tagen	Abluminal PDLLA, Polycabro-lacton	80/15
<b>BioMatrix Flex (Biosensors International)</b>	Rostfreier Stahl	Biolimus-A9	45% während 30 Tagen	Abluminal PLA	112/10
<b>Nobori (Terumo)</b>	Rostfreier Stahl	Biolimus-A9	45 % während 30 Tagen	Abluminal PLA	125/10

Studien zeigten ein reduziertes Risiko für sehr späte Stentthrombosen und Zielläsion-Reinterventionen im Vergleich zu DES mit dauerhaftem Polymer der frühen Generationen (Stefanini et al., 2012; Stefanini et al., 2011). Nach 12 Monaten Follow-Up zeigten sich ähnliche Ergebnisse des Nobori Stent im Vergleich zu DES der neuen Generation (Natsuaki et

al., 2013; Smits et al., 2013). Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede der DES mit biodegradierbaren Polymeren im Vergleich zu DES mit durablen Polymeren der neuen Generation bezüglich Zielgefäß-Revaskularisationen, kardialen Tod oder Stentthrombosen, insbesondere keine Risikoreduktion bezüglich sehr später Stentthrombosen (El-Hayek et al., 2017). Studien mit weiteren Langzeitdaten werden derzeit durchgeführt, um die klinische Sicherheit der DES mit biodegradierbaren Polymeren zu untersuchen.

### **2.3.2 Bioresorbierbare Stents**

Trotz der in klinischen Studien nachgewiesenen Sicherheit von DES bestehen weiterhin gewisse Bedenken im Umgang mit DES. Folgende Limitationen bestehen: Das bleibende Risiko von späten und sehr späten Stentthrombosen, das kontinuierliche neointimale Gewebewachstum, Neoatherosklerose, dauerhafte Malapposition, Stentfraktur, inkomplette Endothelialisierung und pathologische Vasomotion (Wiebe et al., 2014). Als Ursache der späten und sehr späten Stentthrombose wird die beeinträchtigte arterielle Gefäßwandheilung, bedingt durch das antiproliferative Agens, angesehen. Dies führt zu einer chronischen Entzündungsreaktion mit inkompletter Reendothelialisierung und konsekutiver Fibrinbildung und Plättchenaggregation (Finn et al., 2007; Joner et al., 2006; Nakazawa, Ladich, Finn, & Virmani, 2008; Nakazawa et al., 2011). Die Entwicklung eines sich vollständig auflösenden Grundgerüsts stellt eine Stenttechnologie dar, die diese Nachteile aufheben könnte.

Weitere Vorteile der BRS sind initial eine erfolgreiche Revaskularisation mit akzeptablem Risiko an TLR und MACE im frühen Follow-Up. Durch die vollständige Auflösung existiert nach einer gewissen Zeit kein Fremdkörper mehr, somit sollte das Risiko für späte und sehr späte Stentthrombosen minimiert bis aufgehoben werden. Dieses Wissen bietet auch Vorteile bei der Intervention langer und komplexer Läsionen, da die Stentlänge mit dem einhergehenden Thromboserisiko korreliert. Ebenso könnte dadurch eine permanente Seiten-Ast Okklusion verhindert werden. Ein weiterer positiver Aspekt ist die im Follow-Up wiederhergestellte Vasomotion und das positive Remodelling (Brugaletta et al., 2012; Wiebe et al., 2014) Durch die physikalischen Eigenschaften, insbesondere eine erhöhte Flexibilität mancher BRS, wird das Risiko einer Stent Malapposition, vor allem eine Langzeit Malapposition durch die Biodegradation verhindert. Entsprechend der zitierten Publikation wurde ein eigenständiges Auflösen einer Malapposition direkt nach PCI eines BRS gezeigt (Verheye et al., 2014). Jedoch bieten BRS auch Vorteile in der nicht-invasiven Bildgebung. Artefakte im Rahmen von Untersuchungen durch eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie werden im Gegensatz zu einem dauerhaften Metallgerüst vermieden. Einen weiteren Benefit bieten BRS bei postinterventioneller operativer Myokardrevaskularisation. Somit stellen BRS eine attraktive Variante dar, um die Limitationen der Metallstents zu überwinden und die klinische Sicherheit der interventionellen Kardiologie weiter zu verbessern (Wiebe et al., 2014).

Derzeit existiert eine Vielzahl an bioresorbierbaren Stentplattformen. Tabelle 2 bietet eine Übersicht, sowie eine Beschreibung über deren Struktur.

**Tabelle 2:** Unvollständige Zusammenstellung über bioresorbierbare Stentplattformen – vgl. (Regazzoli, Leone, Colombo, & Latib, 2017; Wiebe et al., 2014)

Stent	Grundgerüst	Antiproliferatives Medikament	Auflösungsdauer	Struttdicke in $\mu\text{m}$
<b>Igaki-Tamai Stent</b>	PLLA	keines	3 Jahre	170
<b>Absorb BVS 1.0</b>	PLLA	Everolimus	3 Jahre	150
<b>Absorb BVS 1.1</b>	PLLA	Everolimus	3 Jahre	150
<b>DESolve</b>	PLLA	Myolimus	1 Jahr	150
<b>1.Generation</b>				
<b>DESolve</b>	PLLA	Novolimus	1 Jahr	150
<b>2.Generation (DESolve Nx)</b>				
<b>Amaranth</b>	PLLA	keines	1-2 Jahre	n.z.
<b>ART18Z BRS</b>	PLLA, PDLA	keines	1,5-2 Jahre	n.z.
<b>Xinsorb BRS</b>	PLLA, $\epsilon$ -caprolactone, poly-glycolic acid	Sirolimus	2-3 Jahre	150-170
<b>Acute BRS</b>	PLLA, L-lactid-co- $\epsilon$ - caprolactone PDLA	Abluminal: Sirolimus Luminal: CD34+ Antikörper	n.z.	150
<b>Mirage</b>	PLLA	Sirolimus	14 Monate	125
<b>MeRes</b>	PLLA	Sirolimus	2 Jahre	100
<b>Renuvia</b>	PLLA	Everolimus	1-2 Jahre	< 120
<b>Magnitude</b>	PLLA	Sirolimus	2-3 Jahre	< 100
<b>Firesorb</b>	PLLA	Sirolimus	n.z.	100-125
<b>Falcon</b>	PLLA	Everolimus	n.z.	< 100
<b>AMS</b>	Magnesium und seltene Erdmetalle	Keines	2 Monate	165
<b>DREAMS 1.0</b>	Magnesium und seltene Erdmetalle	Paclitaxel	9-12 Monate	120
<b>DREAMS 2.0</b>	Magnesium und seltene Erdmetalle	Sirolimus	n.z.	150
<b>REVA BRS</b>	Desaminotyrosin Polycarbonat	Paclitaxel	2-4 Jahre	204
<b>REVA ReZolve</b>	Desaminotyrosin Polycarbonat	Sirolimus	2-3 Jahre	122
<b>Ideal BioStent</b>	Poly-laktat- Anhydrid (beinhaltet zwei Salicylsäure- Moleküle, welche mit Sebacinsäure verbunden sind)	Sirolimus	15 Monate	200
<b>Unity</b>	Magnesium/PLLA	Everolimus	n.z.	< 100

### 2.3.2 Der Absorb Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold

Vor dem Hintergrund positiver Ergebnisse aus klinischen Studien war der Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (BVS - Absorb, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, US) das erste Device, das mit einer CE-Zertifizierung in Europa auf den Markt kam. Folglich liegen für diese

Stentplattform die meisten Daten aus klinischen Studien vor (Wiebe et al., 2014). Die erste klinische Studie ABSORB Cohort A mit einem prospektiven, open-label Setting, untersuchte die klinische Effizienz der ersten Generation des Absorb Stents BVS 1.0 in Patienten mit einer de-novo koronaren 1-Gefäßerkrankung. Über einen Zeitraum von fünf Jahren zeigte sich eine Rate an MACE von 3,4 %, darunter ein Myokardinfarkt in einem zuvor unbehandelten Gefäß (Onuma et al., 2013).

Durch ein verändertes Design der Stentstreben mit vermehrter Radialkraft und optimierter Medikamentenfreisetzung bei gleicher Dicke der Stentstreben und nun möglicher Lagerung bei Raumtemperatur entstand die neue Generation des Absorb Stent BVS 1.1 (Wiebe et al., 2014). Die klinische Studie ABSORB Cohort B (multizentrisch, open-label, single-arm) mit insgesamt 101 Teilnehmern ergab über einen Zeitraum von fünf Jahren eine Rate an MACE von 11,0 % ohne das Auftreten einer Stentthrombose (Serruys, Ormiston, et al., 2016). Ferner konnte nach 12 Monaten eine wiederhergestellte pharmakologisch-induzierte (Acetylcholin oder Methylergometrin) Vasomotion gezeigt werden (Serruys et al., 2011).

Aufgebaut ist die Stentplattform aus PLLA mit einer durchschnittlichen Dicke der Stentstreben von 150 µm. Das Polymer besteht aus PDLLA, welches in einem 1:1 Verhältnis Everolimus freisetzt. Der Absorb BVS hat an beiden Enden röntgenundurchlässige Metallmarker aus Platin für die angiographische Darstellung. Während der Absorb BVS 1.0 aus einem zirkumferentiellen „out-of-phase“ Zickzack-Muster besteht, wurde bei dem Absorb BVS 1.1 auf ein „in-phase“ Zickzack-Muster gewechselt, welches eine verbesserte mechanische Stabilität gewährleisten sollte. Der Absorb BVS sollte sich über einen Zeitraum von drei Jahren komplett auflösen (Giacchi, Ortega-Paz, Brugaletta, Ishida, & Sabate, 2016; Wiebe et al., 2014).

### **2.3.3 Weitere bioresorbierbare Stents**

Neben dem Absorb BVS erhielten noch vier weitere Devices eine CE-Zertifizierung (Stand 04/2018) (Jinnouchi et al., 2019):

- DESolve (Elixir Medical Corporation, Sunnyvale, California, USA)
- Magmaris magnesium absorbable stent, vormals Dreams (Biotronik, Berlin, Germany)
- ART-BRS (Terumo, Tokyo, Japan)
- Fantom (REVA Medical, Inc., San Diego, CA, USA)

#### **2.3.3.1 Der DESolve Stent**

Der DESolve Stent (Elixir Medical Corporation, Sunnyvale, California, USA) besteht ebenfalls aus einem PLLA Grundgerüst mit einer Strut-Dicke von 150 µm. Das Polymer besteht aus einem Polymilchsäure-Gerüst. Die erste Generation des Devices setzt Myolimus frei. Zwei wichtige Unterschiede im Vergleich zu den Absorb BVS sind zum einen die erhöhte Elastizität, welche eine größere Expansion bei gleichzeitig geringerem Risiko eines Strut-

Bruches erlaubt, zum anderen die Fähigkeit minimale Malapposition selbst zu korrigieren (Jinnouchi et al., 2019; Wiebe et al., 2014). Nach einem 12-monatigen Beobachtungszeitraum der ersten klinischen Studie an Menschen kam es zu einer TLR. Zudem traten zwei weitere MACE auf, jedoch keine Stentthrombose (Wiebe et al., 2014). Beim neuen DESolve Nx Stent wurde auf Novolimus als antiproliferatives Medikament gewechselt. Die DESolve Nx Studie (multizentrisch, prospektiv) mit 126 Teilnehmern präsentierte nach zwei Jahren Beobachtungszeitraum eine MACE Rate von 7,4 % ohne den Nachweis einer definitiven Stentthrombose (Abizaid et al., 2016). Eine in 2018 veröffentlichte klinische Nachbeobachtungsstudie zeigte nach einem 12-Monats Follow-Up mit 100 Teilnehmern eine definitive Stentthrombose, einen Myokardinfarkt und drei TLR (H. Nef et al., 2018). Vor dem Hintergrund eines neuen Stentdesigns entstand der DESolve Cx Stent mit einer Dicke der Stentstreben von 120  $\mu\text{m}$  als zweite Generation. Klinische Studien werden derzeit noch durchgeführt (Jinnouchi et al., 2019).

### **2.3.3.2 Der Magmaris Stent**

Ein weiterer BRS ist das Magmaris Device (Biotronik, Berlin, Germany). Dieses besteht in der neusten Generation (DREAMS 2.0, Biotronik) aus Magnesium als Stentplattform mit einem PLLA Polymer und Sirolimus als antiproliferative Substanz. Da das Magnesium strahlendurchlässig ist, besitzt der Stent an beiden Enden röntgendichte Marker aus Tantal. Die Strut-Dicke liegt bei 150  $\mu\text{m}$  (Jinnouchi et al., 2019).

Die erste Generation des bioresorbierbaren Magnesium Stent (AMS; Biotronik) setzte sich aus 93% Magnesium und 7 % seltenen Erdmetallen als Stentplattform zusammen. Der Stent verwendete keine antiproliferative Substanz. Mit einer Strut-Dicke von 165  $\mu\text{m}$  versprach der Stent eine ähnliche mechanische Stabilität wie rostfreier Stahl, inklusive hoher Druckstabilität, geringerem elastischen Recoil ( $< 8 \%$ ) und geringerer Verkürzung nach Balloninflation ( $< 5 \%$ ). Innerhalb von 60 Tagen sollte sich dieser Stent aufgelöst haben. In einer Studie wurden jedoch nach einem Beobachtungszeitraum von vier Monaten ein relativ hoher LLL, sowie ein frühes Nachlassen der Radialkraft und ein früher Gefäßrecoil gezeigt (Erbel et al., 2007; Jinnouchi et al., 2019).

Durch Hinzufügen eines Polymers aus PLLA, sowie Paclitaxel als antiproliferative Substanz, versprach die nächste Generation des bioresorbierbaren Magnesium Stent (DREAMS 1.0, Biotronik) einen verlängerten Abbauprozess über 9-12 Monate (Jinnouchi et al., 2019; Wiebe et al., 2014). Dieses Device wurde in einer prospektiven, multizentrischen Studie mit 46 Teilnehmern untersucht. Nach einem 3-jährigen Follow-Up kam es in 6,6 % der Fälle zu einem Versagen der Zielläsion, bestehend aus zwei symptomatischen TLRs im Rahmen der geplanten 6-Monats Koronarangiographie und einem Myokardinfarkt nach Anwendung eines medikamentenfreisetzen Ballons im Zielgefäß nach 12 Monaten nach Index-PCI. Es wurde kein kardialer Tod oder Stentthrombose dokumentiert. Sieben Patienten hatten zudem ein zusätzliches angiographisches Follow-Up bis  $28 \pm 4$  Monate. Dabei zeigte sich eine Verbesserung des LLL von  $0,51 \pm 0,46$  mm nach 12 Monaten auf  $0,32 \pm 0,32$  mm (Haude et al., 2016).



Die neueste Generation, der Magmaris Stent (DREAMS 2.0, Biotronik), wurde in der BIOSOLVE II Studie untersucht. Die erste am Menschen durchgeführte Studie mit multizentrischem, einarmigem und nicht-randomisiertem Setting. Die in 2019 präsentierten Ergebnisse zeigten ein geringes Komplikationsrisiko. Bei einem Patientenkollektiv von 123 Teilnehmern kam es bei 6,8 % zu einem Versagen der Zielläsion (Target lesion failure; TLF), bestehend aus zwei kardialen Todesereignissen, einem Zielgefäß-Myokardinfarkt und fünf TLRs. Eine wahrscheinliche oder definitive Stentthrombose wurde nicht dokumentiert. Zudem zeigte sich bildgebend in 25 Patienten eine geringe Zunahme des in-segment und in-stent LLL und des Durchmessers der Stenose (diameter stenosis) zwischen 12 und 36 Monaten ( $0,11 \pm 0,28$  mm und  $0,13 \pm 0,30$  mm;  $3,8 \pm 10,1$  % und  $4,1 \pm 10,2$  %) (Haude et al., 2019).

### **2.3.3.3 Der ART-BRS**

Der ART-BRS (Terumo, Tokyo, Japan) besteht aus Polymilchsäuren, einem Stereo-Copolymer mit 98% Anteil an L-Milchsäuren und 2%igen D-Milchsäuren. Die Strut-Dicke liegt bei 170  $\mu$ m ohne eine Medikamentenbeschichtung. Der Stent zeichnet sich durch einen frühen Abbaubeginn nach ca. drei Monaten nach Implantation aus, dessen initiale molekulare Masse sich nach ca. sechs Monaten auf ca. 10 % reduziert hat. Die ARTDIVA Studie, die erste Studie am Menschen, zeigte bei einem Patientenkollektiv von 30 Teilnehmern nach 6 Monaten Beobachtungszeit keine kardialen Todesereignisse oder Myokardinfarkt, sowie eine symptomatische TLR. Weitere Ergebnisse aus klinischen Studien stehen noch aus (Jinnouchi et al., 2019).

### **2.3.3.4 Der Fantom Stent**

Der Fantom Stent (REVA Medical, Inc., San Diego, CA, USA) besteht aus einem Desamino-Tyrosinpolycarbonat Grundgerüst mit einer Dicke der Stentstreben von 125  $\mu$ m, welcher Sirolimus freisetzt. Ein besonderes Merkmal ist dessen Röntgendichtigkeit, welche durch die Einbindung von Iod in das Grundgerüst zustande kommt, wodurch eine Visualisierung während des Abbauprozesses möglich ist. Das Device zeichnet sich durch eine gute Flexibilität ohne größere Einbußen der Radialkraft aus. Nach ungefähr 36 Monaten kommt es zu einem kompletten Abbau des Stents (Regazzoli et al., 2017). Die Fantom II Studie mit einem prospektiven, multizentrischen Setting analysierte die Kohorte A (117 Teilnehmer) nach einem 6-monatigen Beobachtungszeitraum. Der LLL lag bei  $0,25 \pm 0,40$  mm. MACE traten bei 3 Patienten (2,6 %) auf, bestehend aus zwei Myokardinfarkten und zwei TLRs. Bei einem Patienten kam es zu einer Stentthrombose (0,9 %) (Abizaid et al., 2017). Nach 12 Monaten zeigte sich in der Gesamtteilnehmerzahl (N=240, Kohorte A und B) eine Rate an MACE und TLF von 4,2 %, sowie eine Stentthrombose (0,4 %) (Chevalier et al., 2019).

## **2.6 Zielsetzung dieser Arbeit**

Wie bereits beschrieben, stellen die medikamentenfreisetzenden Metallstents der neuen Generation eine attraktive Methode als Gefäßstütze in der interventionellen Kardiologie dar. Dennoch sind sie aufgrund ihrer dauerhaften Beständigkeit an Limitationen gebunden.

Bioresorbierbare Stentsysteme stellen einen alternativen Lösungsansatz dar. Ziel dieser Arbeit war es, diese junge Stenttechnologie auf ihre klinische Sicherheit und antirestenotische Effektivität zu untersuchen. Hierfür wurden Langzeitdaten für den Everolimus-freisetzenden bioresorbierbaren Stent aus dem ISAR-ABSORB Register des deutschen Herzzentrums München erhoben und statistisch ausgewertet.

### **3. Methodik und Durchführung**

---

In dieser Arbeit wurde die klinische Performance von BRS nach einem 2-Jahres Beobachtungszeitraum des ISAR-ABSORB Registers untersucht. Im Folgenden wird das Studiendesign dargestellt.

#### **3.1 Studiendesign**

##### **3.1.1 Studienpopulation**

Diese prospektive Beobachtungsstudie wurde an zwei deutschen Zentren in München, dem deutschen Herzzentrum München und dem Klinikum Rechts der Isar, durchgeführt. Hierfür wurden Patienten eingeschlossen, die sich zwischen September 2012 und Juni 2014 einer perkutanen koronaren Intervention (percutaneous coronary intervention; PCI) mit einem Everolimus-freisetzenden BRS (Absorb BVS) an einer de-novo Läsion eines oder mehrerer Gefäßen unterzogen haben. Patienten wurden als behandlungsfähig angesehen, wenn folgende Punkte zutrafen:

1. Eine Stenose mit mindst. 50%iger Einengung
2. Angina Pectoris Beschwerden und/oder pathologische Funktionsuntersuchung

##### **3.1.2 Index Prozedur**

Der hier untersuchte BRS besteht aus einem PLLA Grundgerüst mit einem Polymer aus PDLLA und Everolimus als antiproliferatives Medikament. Die Dicke der Stentstreben liegt bei ca. 150 µm. Bei der Implantation war eine Vordilatation obligatorisch, je nach Ermessen der Interventionalisten wurde zudem auch nachdilatiert. Der empfohlene maximale Ballondruck lag innerhalb der Burst Rate Grenzen. Als erfolgreich wurde eine Intervention angesehen, wenn danach eine residuelle Stenose < 30 % verblieb und postinterventionell ein TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) Fluss Grad 3 vorlag. Alle Patienten erhielten während der Intervention unfraktioniertes Heparin oder Bivalirudin. Die Gabe eines Glykoprotein IIb/IIIa Antagonist lag im Ermessen des Untersuchers. Zudem wurden alle Patienten sowohl mit Acetylsalicylsäure (ASS), als auch entsprechend der klinischen Präsentation und den Leitlinien mit einem Adenosindiphosphat Rezeptor Antagonist (600 mg Clopidogrel, 190 mg Ticagrelor oder 60 mg Prasugrel) geloadet (Kolh et al., 2014). Danach wurden alle Teilnehmer dazu angehalten, eine duale Plättchenhemmung mit ASS und dem ADP Rezeptor Antagonist für 12 Monate mit einer anschließenden Monotherapie mit ASS auf Dauer einzunehmen. Bis zur Entlassung wurden täglich EKG Dokumentation, sowie laborchemische Untersuchungen der kardialen Biomarker (Kreatinkinase, Kreatinkinase-MB und Troponin T) durchgeführt (Hoppmann et al., 2016).

### 3.1.3 Follow-Up

Ein klinisches Follow-Up wurde nach 1, 12 und 24 Monaten nach der Index Prozedur durchgeführt. Dieses wurde mittels Fragebogen oder Telefon Interview, bzw. bei Ambulanzbesuchen durchgeführt. Dabei wurden Fragen nach dem postklinischen Verlauf, einer korrekten Medikamenteneinnahme, sowie etwaige Medikamentenveränderungen beantwortet. Mittels Anamnese wurden zudem weitere Komorbiditäten mit entsprechender Behandlung und weitere Krankenhausaufenthalte erhoben und dokumentiert. Bei anamnestizierten Beschwerden mit konsekutiver ambulanter oder stationärer Therapie mit mutmaßlichem Zusammenhang mit der Studie wurden die Quelldaten angefordert und bewertet. Bei erfolglosem Kontaktversuch erfolgte eine Kontaktaufnahme mit dem Hausarzt, um die entsprechende Information zu eruieren. Im Falle eines Todes wurden die Arztbriefe des zuletzt behandelnden Arztes angefordert und dokumentiert. Angiographisches Follow-Up war geplant nach 6-8 Monaten nach der Index Prozedur. Relevante Daten wurden durch spezialisiertes Personal des Datenkoordinationszentrum (ISAResearch Zentrum, München, Deutschland) in einer elektronischen Datenbank dokumentiert (Hoppmann et al., 2016).

### 3.1.4 Quantitative Koronarangiographie

Sowohl bei der Index Prozedur, als auch bei der Angiographie im Rahmen des Follow-Up erfolgte eine quantitative Koronarangiographie (QCA) Analyse mithilfe eines automatisierten Konturerkennungssystem (CMS version 7.1, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, the Netherlands). Bifurkationsläsionen wurden als Läsionen an oder neben einem relevanten Ast einer großen Koronararterie definiert. Folgende Messungen wurden hierbei erhoben: Die prozentuale Diameterstenose, in-segment binäre Restenose und der in-stent späte Lumenverlust, welcher definiert ist, als die Differenz der jeweiligen minimalen Gefäßdurchmesser nach Index-PCI und nach angiographischem Follow-Up. Die Messungen wurden nach intrakoronarer Gabe von Nitroglycerin durchgeführt. Dabei wurden sowohl die in-stent, als auch die in-segment Bereiche vermessen (Hoppmann et al., 2016).

### 3.1.5 Endpunkte

Die relevanten Endpunkte dieser Studie werden in primäre und sekundäre Endpunkte unterteilt.

#### **Primärer Endpunkt:**

- Kombiniertes Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und ischämisch bedingter Zielläsion-Revaskularisation (TLR)

#### **Sekundäre Endpunkte:**

- Tod jeglicher Ursache
- Myokardinfarkt
- Zielläsion-Revaskularisation

- Inzidenz von Stentthrombosen, definiert analog den Academic Research Consortium (ARC) Kriterien (Cutlip et al., 2007)

### 3.1.6 Definitionen

#### 3.1.6.1 Stentthrombose

Die Stentthrombosen wurden nach den ARC Kriterien definiert (Cutlip et al., 2007).

#### Klassifikation nach dem zeitlichen Auftreten:

- Akute Stentthrombose: 0-24 Stunden nach Index Prozedur
- Subakute Stentthrombose: >24 Stunden bis 30 Tage nach Index Prozedur
- Späte Stentthrombose: >30 Tage bis 1 Jahr nach Index Prozedur
- Sehr späte Stentthrombose: >1 Jahr nach Index Prozedur

Die akute und subakute Stentthrombose können auch als „frühe Stentthrombose“ zusammengefasst werden. Zu den späten und sehr späten Stentthrombosen zählen sowohl primäre, als auch sekundäre (nach TLR) Stentthrombosen.

#### Klassifikation nach dem Evidenzgrad:

- Definitive Stentthrombose: Angiographische oder histopathologische Bestätigung
  - Angiographischer Nachweis: Intrakoronarer Thrombus innerhalb des Stents oder 5 mm proximal oder distal davon, sowie das Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien innerhalb eines Zeitfensters von 48 Stunden:
    - Akut aufgetretene Ischämie Symptome in Ruhe
    - Neue ischämie-typische Veränderungen im EKG
    - Laborchemische Dynamik der myokardialen Biomarker
    - Nicht-okklusiver Thrombus
    - Okklusiver Thrombus
  - Pathologischer Nachweis eines Thrombus im Rahmen der Autopsie oder der Gewebeuntersuchung nach Thrombektomie
- Wahrscheinliche Stentthrombose: Klinischer Verdacht auf eine Stentthrombose nach intrakoronarem Stenting in folgenden Situationen:
  - Ungeklärter Tod innerhalb 30 Tage nach Index Prozedur
  - Jeder Myokardinfarkt mit akuter Ischämie des gestenteten Bereiches ohne sicheren angiographischen Nachweis einer Stentthrombose und ohne gleichzeitigem Vorhandensein anderer, offensichtlicher Ursachen, unabhängig vom zeitlichen Zusammenhang mit der Index Prozedur
- Mögliche Stentthrombose:
  - Ungeklärter Tod nach 30 Tagen bis Studienende nach Index Prozedur

### **3.1.6.2 Myokardinfarkt**

Ein Myokardinfarkt wurde nach der entsprechenden Symptomatik, den EKG Veränderungen und den myokardialen Biomarkern bewertet.

Dabei wurde ein mit der Prozedur assoziierter Myokardinfarkt für Patienten, die sich im Rahmen einer stabilen Angina Pectoris oder eines Nicht ST-Hebungsinfarktes mit fallender oder normaler CK-MB oder CK vor Intervention einer PCI unterzogen, nach folgenden Kriterien definiert: Entweder ein Anstieg der CK-MB oder CK auf das 3-fache des oberen Grenzwertes (upper limit of normal; ULN) und um mindestens 50 % gegenüber den letzten Prä-PCI Werten, oder neu aufgetretene myokardinfarkt-verdächtige EKG Veränderungen und erhöhte Werte von CK-MB oder CK > ULN bei zwei Messungen.

Bei Patienten mit initialer Vorstellung aufgrund eines Nicht ST-Hebungsinfarktes und erhöhten CK-MB oder CK Werten vor Intervention, wurde der mit der Prozedur assoziierte Myokardinfarkt nach folgenden Aspekten definiert: Wiederkehrender Brustschmerz > 30 min mit entweder neu aufgetretenen EKG-Veränderungen, die mit einem zweiten Myokardinfarkt vereinbar wären, oder ein Konzentrationsanstieg der CK-MB oder CK um mindestens 50 % mindestens 8-12 Stunden nach PCI gegenüber des Vorwertes.

Ein spontaner Myokardinfarkt wurde definiert als jeglicher Anstieg und Abfall der CK-MB oder des Troponins mit oder ohne Entwicklung einer Q-Welle im EKG (Hoppmann et al., 2016).

### **3.1.6.3 Zielläsion-Revaskularisation**

Die TLR ist definiert als eine erneute PCI der Zielläsion oder Bypass-Versorgung des Zielgefäßes aufgrund einer Ischämie. Dabei gelten folgende Kriterien (Hoppmann et al., 2016):

1. Diameter-Stenose > 50 % (in-segment nach QCA-Analyse) im Rahmen des FU mit zusätzlicher, der Zielläsion entsprechender pathologischer Funktionsuntersuchung, EKG Veränderungen in Ruhe oder AP-Symptomatik.
2. Diameter-Stenose < 50 % im Rahmen des FU mit der Zielläsion entsprechenden besonders auffälligen Funktionsuntersuchung oder EKG-Veränderungen in Ruhe.
3. Diameter-Stenose > 70 % im Rahmen des FU ohne weitere Kriterien.

## **3.2 Statistische Auswertung**

Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte ( $\pm$  SD) oder als Median (Interquartilsabstand; IQR) ausgedrückt. Kategoriale Variablen werden als Prozentsätze oder Zahlen ausgedrückt. Die Ereignisraten wurden nach der Kaplan-Meier Methode berechnet. Als Statistik Software wurde das Programm R Version 3.3.2 (R Foundation for Statistical

Computing, Wien, Österreich) verwendet. Die Variablenauswahl für das multivariate Modell erfolgte mithilfe der im R-Paket glmnet bereitgestellten Regressionsmethode für das LASSO Verfahren (the least absolute shrinkage and selection operator) nach Eingabe aller Baseline- und prozeduralen Charakteristika. Anschließend wurde eine Cox-Regression durchgeführt. Dabei wurde eine Cluster-Funktion genutzt, um mehrere behandelte Läsionen bei einem Patienten zu berücksichtigen. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistische Signifikanz angesehen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Basalcharakteristika

Insgesamt wurden 419 Teilnehmer in diese Registerstudie eingeschlossen. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei  $66,6 \pm 10,9$  Jahren während der Index Prozedur. 76,6 % waren männlich, 31,5 % litten an einem Diabetes mellitus, 32,6 % davon insulinpflichtig. 38,9 % der Teilnehmer stellten sich im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms vor. Die Tabelle 3 zeigt eine Übersicht aller Basalcharakteristika.

**Tabelle 3:** Basalcharakteristika der Teilnehmer (n=419)  
Werte in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder n (%)

Teilnehmer	419 (100.0)
Alter (Jahren)	66.6 $\pm$ 10.9
Männlich	321 (76.6)
Diabetes mellitus	132 (31.5)
Davon insulinpflichtig	43 (10.3)
Hypertension	361 (86.2)
Hypercholesterinämie	281 (67.1)
Aktiver Nikotinkonsum	90 (21.5)
Glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min	98 (23.8)
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 $\pm$ 4.8
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	55.2 $\pm$ 9.4
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	109 (26.0)
Bypass-Operation in der Vorgeschichte	18 (4.3)
Mehrgefäßerkrankung	319 (76.1)
Klinische Präsentation	
Stabile KHK	256 (61.1)
Instabile Angina Pectoris	48 (11.5)
Nicht-ST-Hebungsinfarkt	80 (19.1)
ST-Hebungsinfarkt	35 (8.4)

49 % der Läsionen wurden anhand ihrer Morphologie entsprechend dem American College of Cardiology/American Heart Association als komplexe Läsionen (Typ B2 oder C) eingestuft. Der durchschnittliche Durchmesser des Referenzgefäßes lag bei  $2,89 \pm 0,46$  mm und die durchschnittliche Läsionslänge war  $15,8 \pm 9,5$  mm. In 97,7 % bzw. 71,5 % der Fälle wurde vor- bzw. nachdilatiert. In 3,6 % der Fälle wurde eine optische Kohärenztomographie durchgeführt. In 96,8 % wurde ein angiographischer Erfolg erreicht. Die prozeduralen Einzelheiten sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Entsprechend der Tabelle sind die Zielgefäße anatomisch unterteilt in die left anterior descending coronary artery (LAD; syn. Ramus interventricularis anterior), left circumflex coronary artery (LCx, syn. Ramus circumflexus), rechte Koronararterie (RCA) und venöse Bypässe.



**Tabelle 4:** Charakteristika bezogen auf die Läsionen und ProzedurWerte in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder n (%)

\*Komplexe Läsionsmorphologie definiert als Läsionstyp B2 und C entsprechend den Kriterien des American college of Cardiology/American Heart Association

† pro Patient (n=419)

<b>Läsionen</b>	<b>527 (100.0)</b>
<b>Basalcharakteristika der Läsionen</b>	
Zielgefäß	
LAD	237 (45.0)
LCx	110 (20.9)
Rechte Koronararterie	176 (33.4)
Venöse Bypässe	4 (0.8)
Komplexe Läsionsmorphologie*	258 (49.0)
Bifurkationsläsion	69 (13.1)
Chronischer Koronarverschluss	7 (1.3)
Diameter des Referenzgefäßes (mm)	2.89 $\pm$ 0,46
Minimaler Lumen Diameter (mm)	0.91 $\pm$ 0.47
Diameter-Stenose (%)	68.6 $\pm$ 15.3
Länge der Läsion (mm)	15.8 $\pm$ 9.5
Läsionen pro Patient	1.3 $\pm$ 0.5
Behandlung von einer Läsion	327 (78.0)
Behandlung von zwei Läsionen	79 (18.9)
Behandlung von drei Läsionen	10 (2.4)
Behandlung von vier Läsionen	3 (0.7)
<b>Prozedurale Charakteristika</b>	
Vordilatation	515 (97.7)
Nominale Ballongröße (mm)	3.24 $\pm$ 0,46
Maximaler Ballondruck (atm)	15.0 $\pm$ 3,9
Maximaler Stentdiameter (mm)	3.12 $\pm$ 0.38
Stents pro Läsion	1.2 $\pm$ 0,4
Totale Stentlänge (mm)	26.9 $\pm$ 13.2
Patienten mit Stentüberlappung	75 (17.9)
Patienten mit mindst. 2.5 mm BRS	101 (24.1)
Nachdilataion	377 (71.5)
<b>Läsion Charakteristika postinterventionell</b>	
Minimaler Lumendiameter (mm)	2.60 $\pm$ 0.41
Diameter-Stenose (%)	13.7 $\pm$ 6.5
<b>Postprozedurale Medikation †</b>	
Aspirin	400 (95.5)
ADP Rezeptorantagonist	419 (100.0)
Clopidogrel	311 (74.4)
Ticagrelor	52 (12.4)
Prasugrel	56 (13.7)
Orale Antikoagulation	59 (14.1)
Vitamin K Antagonist	48 (11.5)
Rivaroxaban	7 (1.7)
Dabigatran	4 (1.0)
Statin	390 (93.1)

Bei Entlassung erhielten 95,5 % Aspirin und alle Teilnehmer einen ADP-Rezeptorantagonist. Zudem standen 14,1 % der Patienten unter einer oralen Antikoagulation.

## 4.2 Outcomes

Für 71 % (374 von 527) der Läsionen konnte ein angiographisches Follow-Up nach 6-9 Monaten erhoben werden. Mittels quantitativer Koronaranalyse wurde nach 6-9 Monaten ein durchschnittlicher in-stent später Lumenverlust von  $0,27 \pm 0,51$  mm erhoben. Der durchschnittliche prozentuale in-segment Stenosedurchmesser lag bei  $27,7 \pm 16,1$  %. Die weiteren angiographischen Ergebnisse sind in Tabelle 5 abgebildet.

**Tabelle 5:** Angiographisches Outcome nach 6-9 Monaten  
Werte in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder n (%)

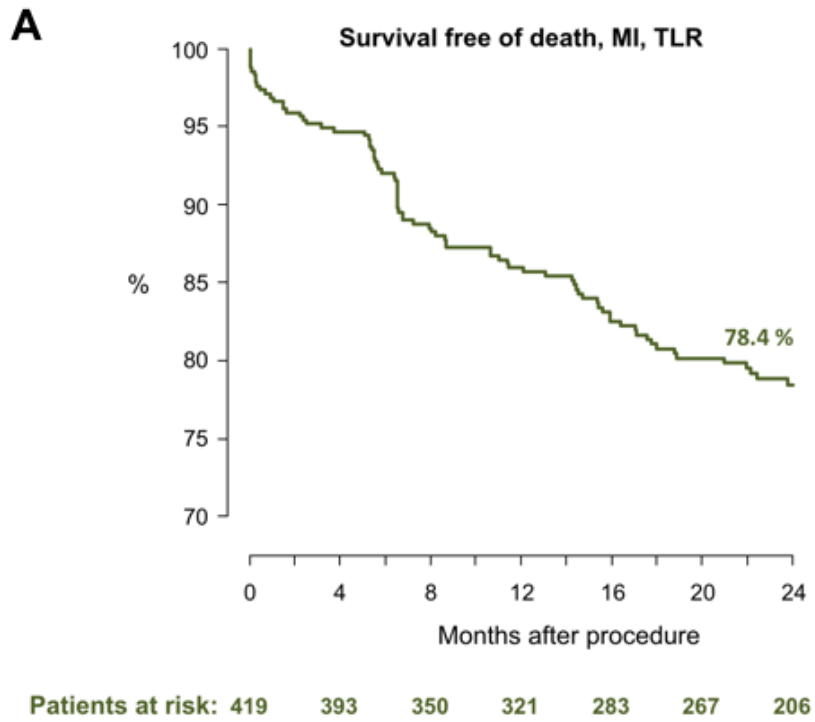
Läsionen	374 (100.0)
<b>Diameter des Referenzgefäßes (mm)</b>	2.95 $\pm$ 0.46
<b>Angiographische Daten (in-stent)</b>	
Minimaler Lumen Diameter (mm)	2.33 $\pm$ 0.63
Diameter der Stenose (%)	21.2 $\pm$ 17.4
Später Lumenverlust (mm)	0.27 $\pm$ 0.51
<b>Angiographische Daten (in-segment)</b>	
Minimaler Lumen Diameter (mm)	2.14 $\pm$ 0.59
Diameter der Stenose (%)	27.7 $\pm$ 16.1
Später Lumen Verlust	0.21 $\pm$ 0.50
Restenose Rate (%)	30 (8.0)

Der Median für die Dauer des klinischen Follow-Up lag bei 24,0 Monaten (Interquartilbereich 20,5 bis 24,0 Monate). Nach 2 Jahren trat der primäre Endpunkt in 21,6 % der Fälle auf. 6,3 % der Patienten sind verstorben, 3,9 % der Patienten erlitten einen erneuten Myokardinfarkt und 16 % der Teilnehmer unterzogen sich einer Zielläsion-Revaskularisation. Bei 3,8 % der Patienten kam es zu einer definitiven Stentthrombose. Eine Übersicht über die klinischen Follow-Up Daten stellt die Tabelle 6 dar.

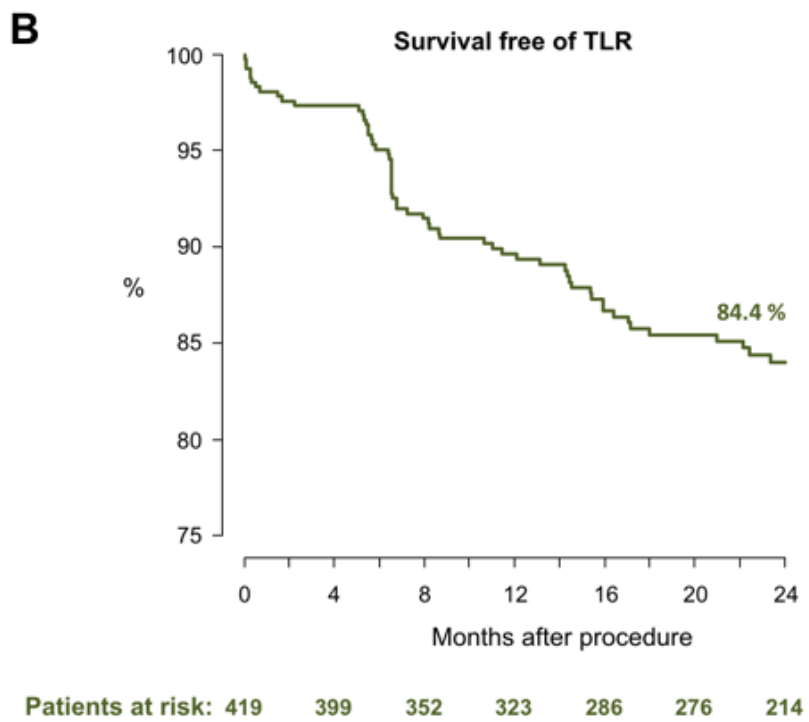
**Tabelle 6:** Klinische Outcomes nach 2 Jahren  
Prozentuale Werte nach Kaplan-Meier Schätzungen

Teilnehmer	419		
		1 Jahr	2 Jahre
<b>Tod</b>		3.7	6.3
<b>Kardialer Tod</b>		2.2	3.1
<b>Myokardinfarkt</b>		2.7	3.9
<b>Tod oder Myokardinfarkt</b>		5.8	9.3
<b>Definitive Stentthrombose</b>		2.5	3.8
<b>Definitive oder wahrscheinliche Stentthrombose</b>		2.9	4.2
<b>Zielläsion Revaskularisation</b>		10.6	16.0
<b>Kombination aus Tod, Myokardinfarkt und Zielläsion Revaskularisation</b>		14.3	21.6

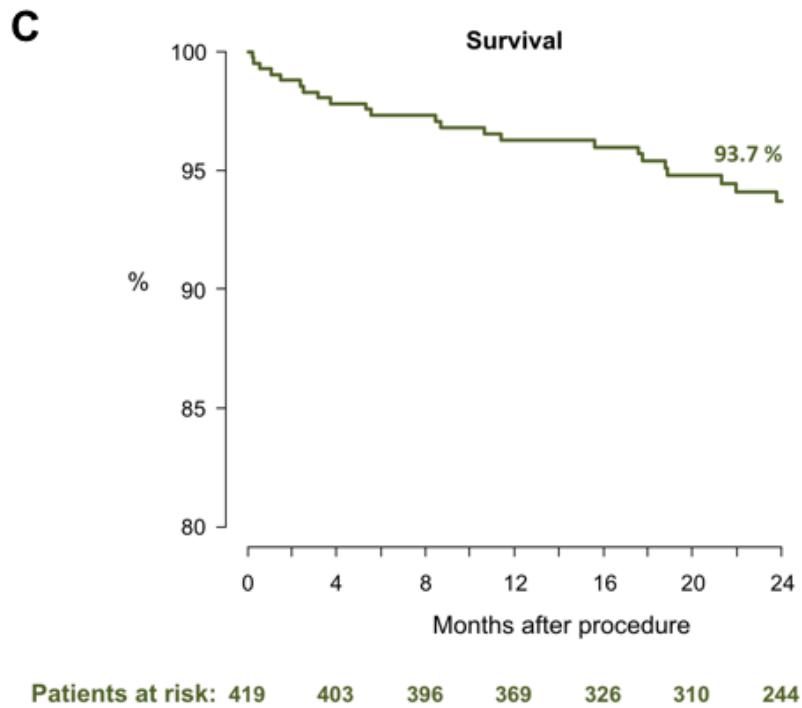
Die Kaplan-Meier Kurven der folgenden Abbildungen zeigen die Häufigkeiten der eingetretenen Ereignisse nach zeitlichem Ablauf.



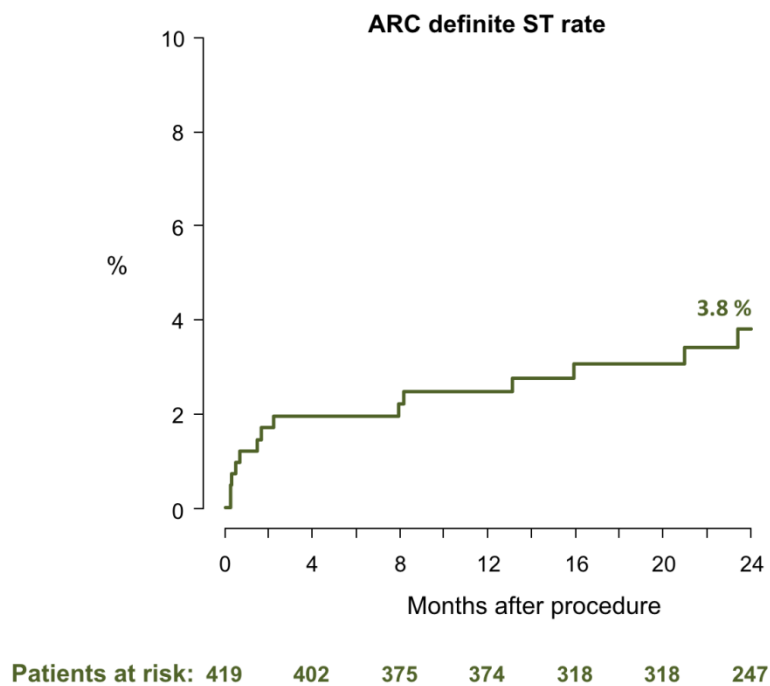
**Abbildung 6:** Kaplan-Meier Kurve für das zeitliche Auftreten des primären Endpunktes nach 2 Jahren klinischen Follow-Up



**Abbildung 7:** Kaplan-Meier Kurve für das zeitliche Fehlen einer Zielläsion-Revaskularisation nach 2 Jahren klinischen Follow-Up



**Abbildung 8:** Kaplan-Meier Kurve für das zeitliche Überleben nach 2 Jahren



**Abbildung 9:** Kaplan-Meier Kurve für das zeitliche Auftreten von definitiven Stentthrombosen nach 2 Jahren klinischen Follow-Up  
ARC: Academic Research Consortium; ST: Stentthrombose

Von den 14 Fällen einer nachgewiesenen Stentthrombose bildet die Tabelle 7 die einzelnen Details ab. In 4 von 14 Stentthrombosen erfolgte eine Nachdilataion während der Index PCI.

**Tabelle 7:** Individuelle Details der Stentthrombosen

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; DAPT: Duale Plättchenhemmung;  
ADP: Adenosindiphosphat; BRS: Bioresorbierbarer Stent; PCI: Perkutane Koronarintervention

Fall #	Zeit (Tage) nach Index-PCI	Diabetes	ACC/AHA Klassifikation	Minimaler BRS Durchmesser (mm)	Nachdilatation	Maximaler Ballondruck (atm)	ADP Antagonist	DAPT
1	245	Insulin	B1	3.0	Nein	17	Clopidogrel	Ja
2	7	Nein	B2	2.5	Nein	12	Ticagrelor	Ja
3	8	Nein	B1	3.5	Nein	18	Prasugrel	Ja
4	14	Orale Medikation	B2	3.5	Nein	10	Clopidogrel	Ja
5	20	Nein	B1	3.0	Ja	15	Clopidogrel	Ja
6	49	Nein	B2	3.5	Nein	12	Clopidogrel	Nein
7	393	Nein	B1	3.0	Nein	15	Clopidogrel	Ja
8	66	Orale Medikation	B1	3.0	Nein	14	Clopidogrel	Ja
9	44	Diätisch	B2	3.5	Ja	17	Clopidogrel	Ja
10	237	Insulin	B2	3.0	Nein	16	Clopidogrel	Ja
11	8	Nein	B2	3.5	Ja	12	Clopidogrel	Ja
12	478	Nein	B2	3.5	Nein	12	Clopidogrel	Nein
13	629	Insulin	B1	3.5	Nein	18	Clopidogrel	Nein
14	702	Nein	B2	3.0	Ja	14	Clopidogrel	Nein

Um unabhängige Prädiktoren für den primären Endpunkt und Zielläsion-Revaskularisationen nach 2 Jahren klinischem Follow-Up zu bestimmen, wurden mithilfe der Regressionsmethode für das LASSO Verfahren die entsprechenden Variablen aus den Basalcharakteristika, sowie aus den Charakteristika der Läsionen und angiographischen Daten ausgewählt und in das Cox-Regressionsmodell eingegeben. Für den primären Endpunkt konnte kein unabhängiger Prädiktor erhoben werden. Für die Zielläsion-Revaskularisationen zeigte sich die implantierte Größe des BRS (- 0,5 mm) als einziger unabhängiger Prädiktor. Die Tabelle 8 zeigt die entsprechenden Variablen mit den Ergebnissen der Cox-Regression.

**Tabelle 8:** Multivariate Analyse der Prädiktoren für den primären Endpunkt und TLR

\*Komplexe Läsionsmorphologie, definiert als Läsionen des Typs B2 und C nach den Kriterien der American College of Cardiology/der American Heart Association

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; TLR: Zielläsion-Revaskularisation

	Primärer Endpunkt		TLR	
	HR (95% KI)	P-Wert	HR (95% KI)	P-Wert
<b>Alter (Jahre)</b>	1.21 (0.91 – 1.60)	0.19	1.21 (0.83 – 1.78)	0.33
<b>Geschlecht</b>	0.66 (0.35 – 1.25)	0.20	0.52 (0.24 – 1.16)	0.11
<b>Hypercholesterinämie</b>	1.40 (0.78 – 2.52)	0.26	–	–
<b>Aktiver Nikotinkonsum</b>	0.61 (0.32 – 1.171)	0.14	0.48 (0.21 – 1.11)	0.09
<b>Body Mass Index</b>	–	–	1.04 (0.76 – 1.43)	0.81
<b>Ejektionsfraktion (- 10 %)</b>	1.21 (1.53 – 0.96)	0.11	1.27 (1.61 – 1.00)	0.05
<b>Glomeruläre Filtrationsrate (- 30 ml/min)</b>	–	–	0.82 (1.15 – 0.58)	0.25
<b>Mehrgefäßerkrankung</b>	1.39 (0.71 – 2.73)	0.34	–	–
<b>Zahl der Läsionen</b>	1.23 (0.87 – 1.76)	0.25	–	–
<b>Komplexe Läsionsmorphologie *</b>	1.09 (0.66 – 1.79)	0.74	1.31 (0.74 – 2.31)	0.35
<b>Bifurkationsläsion</b>	1.54 (0.88 – 2.68)	0.13	1.48 (0.76 – 2.87)	0.25
<b>Nachdilatation</b>	1.24 (0.76 – 2.01)	0.39	–	–
<b>Stentüberlappung</b>	1.25 (0.75 – 2.09)	0.40	1.47 (0.82 – 2.64)	0.20
<b>Maximaler Stent Diameter (- 0,5 mm)</b>	–	–	1.39 (1.90 – 1.02)	0.04
<b>Totale Stentlänge</b>	1.06 (0.95 – 1.18)	0.33	1.08 (0.96 – 1.21)	0.19

## 5. Diskussion

---

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Registerstudie sind folgende:

- 1.: Die Studie erbrachte verlässliche Langzeitdaten zur Beurteilung der BRS.
- 2.: Die Rate an klinischen Ereignissen nach 2 Jahren war höher als erwartet, v.a. bedingt durch ischämisch-getriggerte TLR (16%).
- 3.: Es trat eine relativ hohe Rate an wahrscheinlichen oder definitiven Stentthrombosen auf (4,2 %).
- 4.: Ein unabhängiger Prädiktor für den primären Endpunkt konnte nicht ausgemacht werden. Der einzige unabhängige Prädiktor für die TLR war der maximale BRS Durchmesser.

Kurz- bis mittelfristige Daten wurden bereits in mehreren klinischen Arbeiten erhoben. Da die Resorption des Absorb BVS jedoch bis zu zwei bis vier Jahren dauern kann (Sanchez et al., 2015) ist anzunehmen, dass potentielle Vorteile erst zu einem späteren Zeitpunkt sichtbar werden, entweder während oder nach der kompletten Resorption des Stents. So konnte in einer einarmigen seriellen Bildgebungsstudie eine späte Lumenvergrößerung zwischen 6 Monaten und 2 Jahren nachgewiesen werden (Ormiston et al., 2012). Die Wiederherstellung der Vasomotion nach Gabe von Acetylcholin und Nitroglycerin nach 12 und 24 Monaten konnte ebenfalls nachgewiesen werden (Brugaletta et al., 2012). Klinische Langzeitdaten wurden in mehreren randomisiert kontrollierten Studien (Randomized controlled trial; RCT) erhoben, die Patienten nach Implantation eines Absorb BVS mit Patienten nach Implantation konventioneller DES verglichen haben.

### 5.1 Daten aus randomisierten Studien

Die **ABSORB II** RCT mit einem prospektiven, aktiv-kontrollierten, einfach-verblindeten und multizentrischen Setting schloss 501 Patienten ein, welche in einem 2:1 Verhältnis bezüglich der Therapie mit einem Everolimus-freisetzenden BRS (Absorb, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) oder einem Everolimus-freisetzenden DES (Xience, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt war die Überlegenheit des BRS bezüglich der Vasomotion (Veränderung des mittleren Lumen Diameter vor und nach intracoronärer Gabe von Nitraten) nach 3 Jahren gegenüber den DES. Der co-primäre Endpunkt war die Nichtunterlegenheit des LLL des BRS gegenüber des DES. Die 3-Jahres Ergebnisse zeigten eine höhere Rate an Zielläsion-Versagen (Kombination aus kardialem Tod, Zielgefäß-Myokardinfarkt und TLR) in 10 % der Patienten mit BRS Implantation (vs. 5 % nach DES Implantation;  $p = 0,0425$ ). Ferner ergab sich eine höhere Rate an definitiven Stentthrombosen in der BRS Gruppe mit 3 % (vs. 0,0 % in der DES Gruppe;  $p = 0,06$ ). Darüber hinaus konnte der co-primäre Endpunkt nicht erfüllt werden (Serruys, Chevalier, et al., 2016).

Eine weitere Studie ist die **ABSORB JAPAN**, ebenfalls einfach-verblindet und multizentrisch angelegt mit einer 2:1 BRS vs. DES Randomisierung. Insgesamt wurden 400 Patienten eingeschlossen. Die 2-Jahres Ergebnisse verdeutlichten eine numerisch erhöhte Ereignisrate in der Gruppe der BRS Implantation, wenngleich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Gruppen nachgewiesen wurden. In der Absorb BVS Gruppe kam es in 7,3 % (vs. 3,8 % in der DES Gruppe;  $P = 0,18$ ) zu einem TLF (Kombination aus kardialem Tod, Zielgefäß-Myokardinfarkt und ischämisch-bedingter TLR). Ferner kam es in deutlich mehr Fällen zu einer definitiven Stentthrombose in der BRS Gruppe (BRS 3,1 % vs. DES 0,8 %;  $p = 0,28$ ) (Onuma et al., 2016).

Die prospektive, multizentrische **ABSORB China** RCT erhob angiographische und klinische Daten in der Verwendung eines BVS. Dafür wurden insgesamt 480 geeignete Patienten mit einer neu diagnostizierten koronaren 1- bzw. 2 – Gefäßerkrankung eingeschlossen. Diese wurden in einem 1:1 Verhältnis entweder mit einem BVS oder Everolimus-freisetzenden DES (CoCr-EES) therapiert, stratifiziert nach Diabetes Status und Anzahl an geplanten Interventionen der Läsionen. Der primäre Endpunkt war der in-segment LLL, welcher auf eine Nichtunterlegenheit getestet wurde. Nach einem Jahr zeigte sich in der Gruppe der BVS ein LLL von  $0,19 \pm 0,38$  mm (vs.  $0,13 \pm 0,38$  mm in der CoCr-EES Gruppe). Ein  $p$ -Wert = 0,01 für Nichtunterlegenheit bewies statistische Signifikanz. Bezüglich 1-Jahres Raten an TLF (Kardialer Tod, Zielgefäß-Myokardinfarkt oder ischämisch-getriggerte TLR; 3,4 % vs. 4,2%,  $p = 0,62$ ) und definitiven/wahrscheinlichen Stentthrombosen (0,4 % vs. 0,0 %;  $p = 1,00$ ) zeigten sich ähnliche Daten (Gao et al., 2015).

Die **ISAR-Absorb MI** RCT mit einem prospektiven und multizentrischen Setting untersuchte den Everolimus-freisetzenden BVS auf Nichtunterlegenheit im Vergleich zu einem Everolimus-freisetzenden DES bei Patienten, die sich mit einem akuten Myokardinfarkt vorstellten. Diese wurden in einem 2:1 Verhältnis mit einem BRS oder EES behandelt. Ein angiographisches Follow-Up wurde bei 81,3 % der Patienten nach 6-8 Monaten nach Index Prozedur durchgeführt, klinische Follow-Up Daten wurden nach 12 Monaten erhoben. Der primäre Endpunkt war die prozentuale in-segment Diameterstenose. Insgesamt wurden 262 Patienten eingeschlossen. Die mittlere Diameterstenose lag bei  $24,6 \pm 12,2$  % in der BRS Gruppe (vs.  $27,3 \pm 11,7$  % in der EES Gruppe;  $p$ -Wert für Nichtunterlegenheit  $< 0,001$ ). Die Rate an DOCE (Kardialer Tod, Zielgefäß-Myokardinfarkt und TLR) lag in der BRS Gruppe bei 7,0 % (vs. 6,7 % in der EES Gruppe; Hazard Ratio 1,04 [95% KI, 0,39 – 2,78]). Stentthrombosen traten in der BRS Gruppe in 1,7% der Fälle (vs. 2,3 % in der EES Gruppe; Hazard Ratio 0,76 [95% KI, 0,13 – 4,56]) auf. Die Studie bewies eine Nichtunterlegenheit des BRS bezüglich prozentualer Diameterstenose 6-8 Monate nach Index Prozedur, sowie vergleichbare Raten an klinischen Ereignissen im Vergleich zum EES. Die Studie war jedoch nicht für die Detektion an klinischen Ereignissen gepowert (Byrne et al., 2019).

Eine weitere, in großem Umfang angelegte RCT ist die **ABSORB III** Studie, welche mit einem multizentrischen und einfach-verblindeten Setting 2008 Teilnehmer einschloss. Diese wurden ebenfalls in einem 2:1 Verhältnis bezüglich der Therapie mittels BRS und konventionellen DES randomisiert. Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt oder komplexen Läsionen wurden hiervon ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Rate an



TLF (Kombination aus kardialen Tod, Zielgefäß-Myokardinfarkt oder ischämisch-bedingter TLR) nach einem Jahr, der sowohl auf Nichtunterlegenheit, als auch auf Überlegenheit getestet wurde. Wichtige sekundäre Endpunkte waren die 1-Jahres Raten an Angina Pectoris, alle Revaskularisationen und ischämisch-bedingte Zielgefäß-Revaskularisationen. Nach einem Jahr bewies das Absorb BVS seine Nichtunterlegenheit in Bezug auf den primären Endpunkt, jedoch keine Überlegenheit, mit einer Rate von 7,8 % (vs. DES 6,1 %,  $p = 0,007$  für Nichtunterlegenheit,  $p = 0,16$  für Überlegenheit). Jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeiten an Angina Pectoris, Gesamtzahl aller Revaskularisationen und ischämisch-bedingte TVR. Zu einer Stentthrombose kam es in 1,5 % der Fälle in der BVS Gruppe (vs. 0,7 % in der DES Gruppe,  $p = 0,13$ ) (Ellis et al., 2015). Nach drei Jahren klinischem Follow-Up lag die Rate an TLF bei 13,4 % in der BVS Gruppe (vs. 10,4 % in der DES Gruppe,  $p = 0,06$ ). Eine im Vergleich zur DES Gruppe erhöhte Rate an Ereignissen in der BVS Gruppe zeigte sich besonders bei den Zielgefäß Myokardinfarkten (BVS 8,6 % vs. DES 5,9 %,  $p = 0,03$ ) und Stentthrombosen (BVS 2,7 % vs. DES 0,7 %,  $p = 0,01$ ) (Kereiakes et al., 2017). Auch nach fünf Jahren klinischem Follow-Up war die Rate an TLF, Zielgefäß-Myokardinfarkt und Stentthrombose höher in der BVS Gruppe. Auffällig war, dass im Vergleich zu der DES Gruppe die Hazard Ratio in der BVS Gruppe bezüglich TLF (Hazard Ratio 0,83 [95% KI, 0,55 – 1,24] vs. 1,35 [95 % KI, 1,02 – 1,78],  $p = 0,056$ ) und Stentthrombose (Hazard Ratio 0,26 [95 % KI, 0,02 – 2,87] vs. 3,23 [95 % KI, 1,25 – 8,30],  $p = 0,056$ ) niedriger im Zeitraum zwischen 3-5 Jahren war, verglichen mit 0-3 Jahren (Kereiakes et al., 2019).

Als Fortsetzung wurde die **ABSORB IV** Studie angelegt, ebenfalls mit einem multizentrischen und verblindeten Setting. Hintergrund war, dass die möglicherweise anfänglichen Einflüsse wie suboptimale Implantationstechniken und Ausschluss von Patienten mit akutem Myokardinfarkt aufgehoben werden sollten. Hierfür wurden 2604 Patienten  $\geq 18$  Jahren mit stabiler KHK oder akutem Koronarsyndrom rekrutiert. Diese wurden in einem 1:1 Verhältnis für die Therapie mit einem Everolimus-freisetzenden BVS (Absorb; Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) oder Everolimus-freisetzenden DES (CoCr-EES, Xience; Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Rate an TLF (kardialer Tod, Zielgefäß-Myokardinfarkt oder ischämisch-getriggerte TLR) nach 30 Tagen, getestet auf Nichtunterlegenheit. Follow-Up Daten wurden nach 30 Tagen und einem Jahr erhoben. 24 % der Teilnehmer stellten sich mit einem laborchemisch nachgewiesenen akuten Koronarsyndrom vor, 3 % dieser Läsionen befanden sich in sehr kleinen Gefäßen. In der BVS Gruppe kam es nach 30 Tagen bei 5,0 % der Patienten zu einer TLF (vs. 3,7 % in der EES Gruppe; einseitiger p-Wert für Nichtunterlegenheit = 0,0244). Nach einem Jahr lag die Rate an TLF in der BVS Gruppe bei 7,8 % (vs. 6,4 % in der EES Gruppe; einseitiger p-Wert für Nichtunterlegenheit = 0,0006). Angina Pectoris Beschwerden traten in beiden Gruppen vergleichbar auf (BVS 20,3 % vs. EES 20,5 %; zweiseitiger p-Wert für Überlegenheit = 0,8603). Stentthrombosen traten in der BVS Gruppe in 0,7 % der Fälle auf (vs. 0,3 % in der EES Gruppe;  $p = 0,1586$ ). Somit zeigte sich mit einer optimierten Implantationstechnik und erweiterten Patientengut, dass der BVS dem EES nach 30 Tagen bzw. einem Jahr an Raten an TLF und Angina Pectoris nicht unterlegen ist (Stone et al., 2018).

Die **EVERBIO II** Studie verglich BVS mit Everolimus- und Biolimus-freisetzende DES mit einer 1:1:1 Randomisierung von Teilnehmern mit nur einem Ausschlusskriterium (Gefäßdurchmesser der Refrenzgefäßes > 4,0 mm). Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunktes (LLL nach 9 Monaten) ( $p=0.30$ ). Hinsichtlich der sekundären Endpunkte MACE, DOCE und Stentthrombose zeigten sich ebenfalls ähnliche Ergebnisse (Puricel et al., 2015). Auch nach zwei Jahren klinischem Follow-Up gab es keine signifikanten Unterschiede (Arroyo et al., 2017).

Die **ABSORB-STEMI TROFI II** Studie untersuchte Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt, die in einer 1:1 Randomisierung entweder mit einem BVS oder DES behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war das nach 6 Monaten durch optische Kohärenztomographie beurteilte Einheilen des Stents. Der BVS zeigte sich hierbei nicht unterlegen ( $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit) (Sabate et al., 2016).

Die **AIDA** (Amsterdam Investigator-initiated Absorb strategy all-comers) Studie wurde durchgeführt, um den BRS mit den konventionellen DES in einer Population zu vergleichen, die dem klinischen Alltag entspricht. Hierfür wurden 1875 Patienten mit einer 1:1 Randomisierung bezüglich BRS oder DES Implantation über einen medianen Follow-Up Zeitraum von 707 Tage beobachtet. In beiden Gruppen kam es zu einem vergleichbaren Auftreten des primären Endpunktes TLF (Kombination aus kardialem Tod, Zielgefäß-Myokardinfarkt oder Zielgefäß-Revaskularisation) (BRS 11,7 % vs. DES 10,7 %,  $p = 0,43$ ). Jedoch fiel eine signifikant höhere Rate an wahrscheinlichen/definitiven Stentthrombosen in der BRS Gruppe auf (3,5 % vs. 0,9 %,  $p = 0,001$ ) (Wykrzykowska et al., 2017).

## **5.2 Beurteilung der Ergebnisse aus dem ISAR-ABSORB Register**

Wie aus den hier genannten Studien ersichtlich wird, traten selbst bei randomisiert kontrollierten Studien erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit der klinischen Outcomes bei Patienten mit BRS Implantation auf. Trotz der im ISAR-ABSORB Register durchgeführten hohen Rate an Vordilatation (97,7 %) und an Nachdilatation vergleichbar oder höher als in RCTs, sowie gutem Primärresultat nach Stentimplantation, kam es nach zwei Jahren häufiger als erwartet zu unerwünschten Ereignissen (Primärer Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und TLR 21,6 %, Stentthrombose 3,8 %). Vor allem fiel eine hohe Rate an ischämisch-bedingten TLRs (16,0 %) auf. Diese Diskrepanz lässt sich aufgrund mehrerer potentieller Einflussfaktoren erklären. Ein wichtiger Einflussfaktor ist, dass die Studienteilnehmer in einer RCT hochselektiv ausgewählt werden, wohingegen in dem ISAR-ABSORB Register ein breites Patientenspektrum berücksichtigt wurde. In der Summe kommt es hierdurch zu einem älteren Patientengut mit stärker ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil. Darüber hinaus wurden Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt von den meisten RCTs ausgeschlossen. Im ISAR-ABSORB Register hingegen führte ein akuter Myokardinfarkt in über einem Viertel der Teilnehmer zur klinischen Vorstellung, wobei in den meisten Fällen ein Nicht ST-Hebungsinfarkt vorlag. Ferner schlossen mehrere randomisierte Studien komplexe Läsionen im Sinne von Bifurkationsläsionen mit einem Seitenastdurchmesser > 2 mm und chronischen Gefäßverschlüssen aus (Diletti et al., 2012; Kimura et al., 2015), wurden jedoch

in dieser Register Arbeit eingeschlossen. So waren z.B. 13 % der Läsionen des ISAR-ABSORB Registers Bifurkationsläsionen. Außerdem waren die behandelten Läsionen im Vergleich länger. Auch bezüglich der Häufigkeiten der definitiven Stentthrombosen im ISAR-ABSORB Register (2,5 % nach einem Jahr, 3,8 % nach zwei Jahren) konnte dieses Ergebnis in den oben genannten Studien nicht wiedergegeben werden. In der ABSORB JAPAN Studie führte man als Erklärung eine Malapposition und freigelegte Struts des Stents in der optischen Kohärenztomographie zwischen 1-2 Jahren auf, obgleich angiographisch keine Flussbehinderung sichtbar war (Onuma et al., 2016). Nicht zu vernachlässigen ist auch, dass die Patienten, die in das ISAR-ABSORB Register eingeschlossen wurden, in den frühen Tagen der klinischen Erfahrung mit BRS interveniert wurden. Folglich entwickelt sich die Implantationstechnik erst über die Zeit hinweg. Dies konnte auch im Rahmen einer Studie belegt werden. Hierbei wurde eine deutlich höhere Rate an TLF (Kombination aus kardialen Tod, Zielgefäß Myokardinfarkt und TLR) nach 6 Monaten Beobachtungszeitraum zwischen den ersten 100 eingeschlossenen und den zweiten 100 eingeschlossenen Patienten (10,1 % vs. 1,1 %,  $p < 0,01$ ) nachgewiesen. Zudem wurde in der zweiten Gruppe öfters nachdilatiert (21,8 % vs. 50,5 %,  $p < 0,05$ ) (Wiebe et al., 2015).

Als einzig unabhängiger Prädiktor für die TLR wurde ein kleinerer BRS Durchmesser ermittelt. Auch in der ABSORB III Studie wurde die Erkrankung sehr kleiner Koronaräste (Small Vessel Disease; SVD) mit schlechterem Outcome in Verbindung gebracht (Kereiakes et al., 2017). Eine Erklärung wäre, dass eine relevante Koronarischämie bei Restenosen in kleinen Gefäßen früher auftritt, wenn proportional das gleiche Gewebewachstum wie in großen Gefäßen auftritt. Ferner kommt noch der Durchmesser der Struts (ca. 150  $\mu\text{m}$ ) hinzu.

#### 5.4 Klinische Daten aus großen Registerstudien

Das **GHOST-EU** (Gauging coronary Healing with biOresorbable Scaffolding plaTforms in EUrope) Register ist ein retrospektives, multizentrisches und nicht-randomisiertes Register, welches an 10 europäischen Zentren aus Großbritannien, Deutschland, Italien und Polen durchgeführt wird. Dieses Register beinhaltet 1.189 Patienten mit verschiedensten klinischen Präsentationen, bei denen ein Everolimus-beschichteter BVS (Absorb BVS, Abbott Vascular, Sanat Clara, USA) implantiert wurde. Der primäre Endpunkt war die Rate an TLF (Kombination aus kardialem Tod, Zielgefäß-Myokardinfarkt und TLR). Dieser trat in 2,2 % der Fälle nach 30 Tagen und in 4,4 % der Fälle nach 6 Monaten auf. Nach 6 Monaten kam es bei 2,1 % der Teilnehmern zu einer wahrscheinlichen/definitiven Stentthrombose (Capodanno et al., 2015). Ferner wurde nach einem Jahr Beobachtungszeitraum nachgewiesen, dass die Durchführung einer Vor- und Nachdilatation, sowie die akkurate Stentgrößenanpassung, ein unabhängiger Prädiktor für unerwünschte Ereignisse ist (Hazard Ratio 0,75, 95% KI: 0,61 – 0,93,  $p = 0,007$ ) (Ortega-Paz et al., 2017).

Das **German-Austrian ABSORB RegIstRy** (GABI-R) untersuchte prospektiv Patienten an mehreren Zentren in Österreich und Deutschland auf die klinische Sicherheit nach BRS Implantation (H. Nef et al., 2016). Hierfür wurden insgesamt 3.231 Patienten nach BVS (Absorb BVS, Abbott Vascular, Sanat Clara, USA) Implantation u.a. auf MACE (Kombination

aus Tod, Zielgefäß-Revaskularisation und Myokardinfarkt), TLF (Kombination aus kardialen Tod, Zielgefäß-Myokardinfarkt und TLR) und Stentthrombosen untersucht. Von allen Patienten präsentieren sich 51,5 % mit einem akuten Koronarsyndrom. Vor- und Nachdilatation wurden in 91,5 % bzw. 71,9 % der Fälle durchgeführt. Nach 6 Monaten traten MACE in 4,1 %, TLF in 2,4 % und wahrscheinliche/definitive Stentthrombosen in 1,4 % der Fälle auf (H. M. Nef et al., 2017).

Auch in diesen Registerarbeiten zeigten sich im kurzfristigen Verlauf relativ hohe Komplikationsraten. Weitere Publikationen mit Langzeitergebnissen werden erwartet, um die Sicherheit von bioresorbierbaren Koronarstents im klinischen Alltag am Patienten zu evaluieren und ggf. Therapien anzupassen.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse, kann anhand einer selektiveren Patientenauswahl, eine zukünftige Behandlungsstrategie die Ergebnisse verbessern.

## 5.5 Ausblick

Auch wenn die Ergebnisse der ersten großen Studien mit Langzeitdaten bezüglich des Gebrauchs von BRS enttäuschten, so stellt die Tatsache, dass ein Gefäß nach Implantation eines BRS wieder sein natürlichen Ausgangszustand erreichen kann, die treibende Kraft in der Weiterentwicklung dieser Stents dar. Mögliche Ansatzpunkte sind z.B. eine reduzierte Strut-Dicke, Verwendung neuer Materialien, größere Radialkraft und schnellere Biodegradation (Jinnouchi et al., 2019). Neuere, weiterentwickelte Stents sind in Entwicklung. Hier zu nennen sind z.B. die Stents von Amaranth Medical: Der FORTITUDE Stent mit einem PLLA Grundgerüst und einer Strutdicke von 150 µm. Der APTITUDE Stent mit einer Strutdicke von 115 µm und der MAGNITUDE Stent mit einer Strutdicke < 100 µm (Jinnouchi et al., 2019). Der APTITUDE Stent konnte bereits in einer prospektiven, multizentrischen Studie innerhalb von 24 Monaten akzeptable Ergebnisse zeigen (angiographischer LLL:  $0,19 \pm 0,26$  mm nach 9 Monaten bzw.  $0,3 \pm 0,41$  mm nach 24 Monaten; TVF: 3,4 %; keine Stentthrombose) (Chieffo et al., 2020).

Eine weitere Entwicklung ist der MeRes100 Stent von Meril Life Science. Hierbei wurde ein neueres Hybrid Design verwendet: „*closed-cell*“ an den Ecken und „*open-cell*“ innerhalb der Plattform. Die Strutdicke liegt bei 100 µm (Seth et al., 2017). Auch dieser Stent zeigte in einer prospektiven, multizentrischen Studie mit 108 Teilnehmern mit de-novo Läsionen nach 12 Monaten adäquate Ergebnisse (angiographischer LLL  $0,15 \pm 0,23$  mm nach 6 Monaten, 99,3 % strut-coverage, MACE: 0,93 %, keine Stentthrombose) (Seth et al., 2017).

Darüber hinaus existieren noch der Mirage Stent von Manli Cardiology, der NeoVas Stent von Lepu Medical Technology (Beijing), der Xinsorb von HuaAn Biotechnology, der Firesorb Stent von MicroPort und der IBS Stent von Lifetech Scientific als attraktive Innovationen, welche alle in den ersten Untersuchungen gute Ergebnisse lieferten (Jinnouchi et al., 2019). Ausgedehnte Studien mit Langzeitdaten sind nötig, um deren Effektivität und Sicherheit zu evaluieren.

## 5.6 Limitationen

Zunächst ist zu erwähnen, dass es sich beim ISAR-ABSORB Register um eine ein-armige Beobachtungsstudie handelt. Folglich sind die Outcomes nicht mit denen der konventionellen DES vergleichbar. Ferner erfolgte die Patientenrekrutierung an 2 Zentren. Dadurch können diese Ergebnisse nicht auf eine breite Population angewendet werden. Außerdem umfasste die Studie nur eine vergleichsweise geringe Teilnehmerzahl, sodass nur begrenzt Prädiktoren definiert werden konnten. Zusätzlich gab es keine routinemäßige intravaskuläre Bildgebung während Index-PCI oder angiographischem Follow-Up, was eventuell zur Definition weiterer Prädiktoren beigetragen hätte. Darüber hinaus war nur in 70 % der Fälle ein angiographisches Follow-Up möglich. In einer vorherigen Analyse der Datensätze fiel eine signifikant erhöhte Anzahl an Todesfällen und des primären Endpunktes in der Gruppe ohne angiographisches Follow-Up, als bei der Gruppe mit angiographischem Follow-Up auf (Hoppmann et al., 2016). Dies sollte bei der Bewertung angiographischer Follow-Up Daten berücksichtigt werden.

## 6. Zusammenfassung

---

Die hier dargestellte Studie war die erste ihrer Art, die klinische Langzeitdaten von Patienten in der klinischen Routine untersuchte, die sich einer BRS Implantation unterzogen hatten. Unerwünschte Ereignisse traten häufiger als erwartet auf, womöglich erklärbar durch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil und komplexere Läsionsmorphologien der Patienten, sowie die frühe klinische Erfahrung im Umgang mit BRS. Weitere Langzeitdaten aus Studien mit weniger restriktiven Einschlusskriterien und einer großen Anzahl an Studienteilnehmern werden benötigt, um die klinische Sicherheit von bioresorbierbaren Devices weiter zu untersuchen.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: „Igaki-Tamai“ Stent mit bioresorbierbaren Scaffold.....	12
Abbildung 2: Allgemeine Geometrie eines Stents.....	14
Abbildung 3: Modellhafter Stentaufbau im „closed-cell“ Bau mit gebogenen Konnektoren .....	14
Abbildung 4: AVE S7 Stent mit periodischen Peak-to-Peak non-flex Konnektoren im „open cell“ Design .....	15
Abbildung 5: Abbau von PLLA zu Wasser und Kohlenstoffdioxid .....	16
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für das zeitliche Auftreten des primären Endpunktes nach 2 Jahren klinischen Follow-Up .....	35
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für das zeitliche Fehlen einer Zielläsion-Revaskularisation nach 2 Jahren klinischen Follow-Up.....	35
Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für das zeitliche Überleben nach 2 Jahren.....	36
Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für das zeitliche Auftreten von definitiven Stentthrombosen nach 2 Jahren klinischen Follow-Up.....	36

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unvollständige Zusammenstellung an gegenwärtigen DES mit biodegradierbarem Polymer.....	20
Tabelle 2: Unvollständige Zusammenstellung über bioresorbierbare Stentplattformen.....	22
Tabelle 3: Basalcharakteristika der Teilnehmer (n=419) .....	32
Tabelle 4: Charakteristika bezogen auf die Läsionen und Prozedur .....	33
Tabelle 5: Angiographisches Outcome nach 6-9 Monaten .....	34
Tabelle 6: Klinische Outcomes nach 2 Jahren .....	34
Tabelle 7: Individuelle Details der Stentthrombosen .....	37
Tabelle 8: Multivariate Analyse der Prädiktoren für den primären Endpunkt und TLR .....	38



## Literaturverzeichnis

- Abizaid, A., Carrie, D., Frey, N., Lutz, M., Weber-Albers, J., Dudek, D., . . . Investigators, F. I. C. (2017). 6-Month Clinical and Angiographic Outcomes of a Novel Radiopaque Sirolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold: The FANTOM II Study. *JACC Cardiovasc Interv*, *10*(18), 1832-1838. doi:10.1016/j.jcin.2017.07.033
- Abizaid, A., Costa, R. A., Schofer, J., Ormiston, J., Maeng, M., Witzenbichler, B., . . . 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 Cardiovasc Interv*, *9*(6), 565-574. doi:10.1016/j.jcin.2015.12.004
- Arroyo, D., Gendre, G., Schukraft, S., Kallinikou, Z., Muller, O., Baeriswyl, G., . . . Puricel, S. (2017). Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds: Two-year clinical outcomes of the EVERBIO II trial. *Int J Cardiol*, *243*, 121-125. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.053
- Bangalore, S., Kumar, S., Fusaro, M., Amoroso, N., Attubato, M. J., Feit, F., . . . Slater, J. (2012). Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*, *125*(23), 2873-2891. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097014
- Barlis, P., Regar, E., Serruys, P. W., Dimopoulos, K., van der Giessen, W. J., van Geuns, R. J., . . . di Mario, C. (2010). An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J*, *31*(2), 165-176. doi:10.1093/eurheartj/ehp480
- Benjamin, E. J., Virani, S. S., Callaway, C. W., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., . . . Stroke Statistics, S. (2018). Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, *137*(12), e67-e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558
- Bertrand, M. E., Rupprecht, H. J., Urban, P., Gershlick, A. H., & Investigators, C. (2000). Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting : the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation*, *102*(6), 624-629.
- Brodie, B., Pokharel, Y., Fleishman, N., Bensimhon, A., Kissling, G., Hansen, C., . . . Stuckey, T. (2011). Very late stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention with bare-metal and drug-eluting stents for ST-segment elevation myocardial infarction: a 15-year single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*, *4*(1), 30-38. doi:10.1016/j.jcin.2010.11.004
- Brugaletta, S., Heo, J. H., Garcia-Garcia, H. M., Farooq, V., van Geuns, R. J., de Bruyne, B., . . . Serruys, P. W. (2012). Endothelial-dependent vasomotion in a coronary segment treated by ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system is related to plaque composition at the time of bioresorption of the polymer: indirect finding of vascular reparative therapy? *Eur Heart J*, *33*(11), 1325-1333. doi:10.1093/eurheartj/ehr466
- Byrne, R. A., Alfonso, F., Schneider, S., Maeng, M., Wiebe, J., Kretov, E., . . . Kastrati, A. (2019). Prospective, randomized trial of bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting stents in patients undergoing coronary stenting for myocardial infarction: the Intracoronary Scaffold Assessment a Randomized evaluation of Absorb in Myocardial Infarction (ISAR-Absorb MI) trial. *Eur Heart J*, *40*(2), 167-176. doi:10.1093/eurheartj/ehy710
- Byrne, R. A., Iijima, R., Mehilli, J., Pinieck, S., Bruskina, O., Schomig, A., & Kastrati, A. (2009). Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *JACC Cardiovasc Interv*, *2*(4), 291-299. doi:10.1016/j.jcin.2008.11.015
- Byrne, R. A., Joner, M., & Kastrati, A. (2015). Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*, *36*(47), 3320-3331. doi:10.1093/eurheartj/ehv511

- Camenzind, E., Steg, P. G., & Wijns, W. (2007). Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*, *115*(11), 1440-1455; discussion 1455. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666800
- Campos, C. M., Muramatsu, T., Iqbal, J., Zhang, Y. J., Onuma, Y., Garcia-Garcia, H. M., . . . Serruys, P. W. (2013). Bioresorbable drug-eluting magnesium-alloy scaffold for treatment of coronary artery disease. *Int J Mol Sci*, *14*(12), 24492-24500. doi:10.3390/ijms141224492
- Capodanno, D., Gori, T., Nef, H., Latib, A., Mehilli, J., Lesiak, M., . . . 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
- Cassese, S., Byrne, R. A., Ndrepepa, G., Kufner, S., Wiebe, J., Repp, J., . . . Kastrati, A. (2016). Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, *387*(10018), 537-544. doi:10.1016/S0140-6736(15)00979-4
- Chevalier, B., Abizaid, A., Carrie, D., Frey, N., Lutz, M., Weber-Albers, J., . . . Stone, G. W. (2019). Clinical and Angiographic Outcomes With a Novel Radiopaque Sirolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold. *Circ Cardiovasc Interv*, *12*(6), e007283. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007283
- Chieffo, A., Khawaja, S. A., Latib, A., Vesga, B., Moncada, M., Delgado, J. A., . . . Collaborators. (2020). RENASCENT II: First in Human Evaluation of a Novel Sirolimus-Eluting Ultra-High Molecular Weight APTITUDE(R) Bioresorbable Scaffold: 9-and 24-Months Imaging and Clinical Results. *EuroIntervention*. doi:10.4244/EIJ-D-19-00600
- Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D. J., van Es, G. A., . . . Academic Research, C. (2007). Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, *115*(17), 2344-2351. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
- Diletti, R., Serruys, P. W., Farooq, V., Sudhir, K., Dorange, C., Miquel-Hebert, K., . . . Chevalier, B. (2012). ABSORB II randomized controlled trial: a clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: rationale and study design. *Am Heart J*, *164*(5), 654-663. doi:10.1016/j.ahj.2012.08.010
- El-Hayek, G., Bangalore, S., Casso Dominguez, A., Devireddy, C., Jaber, W., Kumar, G., . . . Samady, H. (2017). Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Biodegradable Polymer Drug-Eluting Stent to Second-Generation Durable Polymer Drug-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc Interv*, *10*(5), 462-473. doi:10.1016/j.jcin.2016.12.002
- Ellis, S. G., Kereiakes, D. J., Metzger, D. C., Caputo, R. P., Rizik, D. G., Teirstein, P. S., . . . Investigators, A. I. (2015). Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, *373*(20), 1905-1915. doi:10.1056/NEJMoa1509038
- Erbel, R., Di Mario, C., Bartunek, J., Bonnier, J., de Bruyne, B., Eberli, F. R., . . . Investigators, P.-A. (2007). Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet*, *369*(9576), 1869-1875. doi:10.1016/S0140-6736(07)60853-8
- Finn, A. V., Nakazawa, G., Joner, M., Kolodgie, F. D., Mont, E. K., Gold, H. K., & Virmani, R. (2007). Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *27*(7), 1500-1510. doi:10.1161/ATVBAHA.107.144220
- Fischman, D. L., Leon, M. B., Baim, D. S., Schatz, R. A., Savage, M. P., Penn, I., . . . et al. (1994). A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, *331*(8), 496-501. doi:10.1056/NEJM199408253310802
- Gao, R., Yang, Y., Han, Y., Huo, Y., Chen, J., Yu, B., . . . Investigators, A. C. (2015). Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Metallic Stents in Patients With Coronary Artery Disease: ABSORB China Trial. *J Am Coll Cardiol*, *66*(21), 2298-2309. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.054

- Garg, S., & Serruys, P. W. (2010). Coronary stents: looking forward. *J Am Coll Cardiol*, *56*(10 Suppl), S43-78. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.008
- Giacchi, G., Ortega-Paz, L., Brugaletta, S., Ishida, K., & Sabate, M. (2016). Bioresorbable vascular scaffolds technology: current use and future developments. *Med Devices (Auckl)*, *9*, 185-198. doi:10.2147/MDER.S90461
- Grube, E., Silber, S., Hauptmann, K. E., Mueller, R., Buellesfeld, L., Gerckens, U., & Russell, M. E. (2003). TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation*, *107*(1), 38-42.
- Gruntzig, A. (1978). Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*, *1*(8058), 263.
- Hajar, R. (2017). Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*, *18*(3), 109-114. doi:10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS\_106\_17
- Haude, M., Erbel, R., Erne, P., Verheye, S., Degen, H., Vermeersch, P., . . . Koolen, J. (2016). Safety and performance of the DRug-Eluting Absorbable Metal Scaffold (DREAMS) in patients with de novo coronary lesions: 3-year results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *EuroIntervention*, *12*(2), e160-166. doi:10.4244/EIJ-D-15-00371
- Haude, M., Ince, H., Tolg, R., Lemos, P. A., von Birgelen, C., Christiansen, E. H., . . . Waksman, R. (2019). Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS 2G) in patients with de novo coronary lesions: 3-year clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *EuroIntervention*. doi:10.4244/EIJ-D-18-01000
- Hoppmann, P., Kufner, S., Cassese, S., Wiebe, J., Schneider, S., Piniack, S., . . . Byrne, R. A. (2016). Angiographic and clinical outcomes of patients treated with everolimus-eluting bioresorbable stents in routine clinical practice: Results of the ISAR-ABSORB registry. *Catheter Cardiovasc Interv*, *87*(5), 822-829. doi:10.1002/ccd.26346
- Jensen, L. O., Thayssen, P., Christiansen, E. H., Maeng, M., Ravkilde, J., Hansen, K. N., . . . Investigators, S. O. I. (2016). Safety and Efficacy of Everolimus- Versus Sirolimus-Eluting Stents: 5-Year Results From SORT OUT IV. *J Am Coll Cardiol*, *67*(7), 751-762. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.051
- Jinnouchi, H., Torii, S., Sakamoto, A., Kolodgie, F. D., Virmani, R., & Finn, A. V. (2019). Fully bioresorbable vascular scaffolds: lessons learned and future directions. *Nat Rev Cardiol*, *16*(5), 286-304. doi:10.1038/s41569-018-0124-7
- Joner, M., Finn, A. V., Farb, A., Mont, E. K., Kolodgie, F. D., Ladich, E., . . . 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
- Kang, S. H., Chae, I. H., Park, J. J., Lee, H. S., Kang, D. Y., Hwang, S. S., . . . Kim, H. S. (2016). Stent Thrombosis With Drug-Eluting Stents and Bioresorbable Scaffolds: Evidence From a Network Meta-Analysis of 147 Trials. *JACC Cardiovasc Interv*, *9*(12), 1203-1212. doi:10.1016/j.jcin.2016.03.038
- Kastrati, A., Mehilli, J., Dirschinger, J., Dotzer, F., Schühlen, H., Neumann, F. J., . . . Schomig, A. (2001). Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial. *Circulation*, *103*(23), 2816-2821.
- Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., Kaiser, C., Valgimigli, M., Kelbaek, H., . . . Schomig, A. (2007). Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, *356*(10), 1030-1039. doi:10.1056/NEJMoa067484
- Kastrati, A., Schomig, A., Dietz, R., Neumann, F. J., & Richardt, G. (1993). Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. *Circulation*, *87*(5), 1498-1505.
- Kedhi, E., Joesoef, K. S., McFadden, E., Wassing, J., van Mieghem, C., Goedhart, D., & Smits, P. C. (2010). Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*, *375*(9710), 201-209. doi:10.1016/S0140-6736(09)62127-9
- Kereiakes, D. J., Ellis, S. G., Metzger, C., Caputo, R. P., Rizik, D. G., Teirstein, P. S., . . . Investigators, A. I. (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
- Kereiakes, D. J., Ellis, S. G., Metzger, D. C., Caputo, R. P., Rizik, D. G., Teirstein, P. S., . . . Investigators, A. I. (2019). Clinical Outcomes Before and After Complete Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold Resorption: Five-Year Follow-Up From the ABSORB III Trial. *Circulation*, 140(23), 1895-1903. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042584
- Kereiakes, D. J., Onuma, Y., Serruys, P. W., & Stone, G. W. (2016). Bioresorbable Vascular Scaffolds for Coronary Revascularization. *Circulation*, 134(2), 168-182.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021539
- Kimura, T., Kozuma, K., Tanabe, K., Nakamura, S., Yamane, M., Muramatsu, T., . . . Investigators, A. J. (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
- Kimura, T., Tamura, T., Yokoi, H., & Nobuyoshi, M. (1994). Long-term clinical and angiographic follow-up after placement of Palmaz-Schatz coronary stent: a single center experience. *J Interv Cardiol*, 7(2), 129-139.
- Kirtane, A. J., Leon, M. B., Ball, M. W., Bajwa, H. S., Sketch, M. H., Jr., Coleman, P. S., . . . Investigators, E. I. (2013). The "final" 5-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial comparing a zotarolimus-eluting stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv*, 6(4), 325-333. doi:10.1016/j.jcin.2012.12.123
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., . . . Group, E. S. C. S. D. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 41(3), 407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
- Kolh, P., Windecker, S., Alfonso, F., Collet, J. P., Cremer, J., Falk, V., . . . European Association of Percutaneous Cardiovascular, I. (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 J Cardiothorac Surg*, 46(4), 517-592.  
doi:10.1093/ejcts/ezu366
- Kufner, S., Byrne, R. A., Valeskini, M., Schulz, S., Ibrahim, T., Hoppmann, P., . . . Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents, I. (2016). Five-year outcomes from a trial of three limus-eluting stents with different polymer coatings in patients with coronary artery disease: final results from the ISAR-TEST 4 randomised trial. *EuroIntervention*, 11(12), 1372-1379.  
doi:10.4244/EIJY14M11\_02
- Kufner, S., Massberg, S., Dommasch, M., Byrne, R. A., Tiroch, K., Ranftl, S., . . . Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents Trial, I. (2011). Angiographic outcomes with biodegradable polymer and permanent polymer drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv*, 78(2), 161-166. doi:10.1002/ccd.22823
- Kukreja, N., Onuma, Y., Daemen, J., & Serruys, P. W. (2008). The future of drug-eluting stents. *Pharmacol Res*, 57(3), 171-180. doi:10.1016/j.phrs.2008.01.012
- Kukreja, N., Onuma, Y., Garcia-Garcia, H. M., Daemen, J., van Domburg, R., Serruys, P. W., & Interventional Cardiologists of the, T. (2009). The risk of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with bare-metal and drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*, 2(6), 534-541. doi:10.1016/j.jcin.2009.04.003
- Lee, D. H., & de la Torre Hernandez, J. M. (2018). The Newest Generation of Drug-eluting Stents and Beyond. *Eur Cardiol*, 13(1), 54-59. doi:10.15420/ecr.2018:8:2
- Leon, M. B., Baim, D. S., Popma, J. J., Gordon, P. C., Cutlip, D. E., Ho, K. K., . . . Kuntz, R. E. (1998). A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 339(23), 1665-1671.  
doi:10.1056/NEJM199812033392303

- Luscher, T. F., Steffel, J., Eberli, F. R., Joner, M., Nakazawa, G., Tanner, F. C., & Virmani, R. (2007). Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*, *115*(8), 1051-1058. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675934
- McFadden, E. P., Stabile, E., Regar, E., Cheneau, E., Ong, A. T., Kinnaird, T., . . . Serruys, P. W. (2004). Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*, *364*(9444), 1519-1521. doi:10.1016/S0140-6736(04)17275-9
- Meier, B. (2001). The first patient to undergo coronary angioplasty--23-year follow-up. *N Engl J Med*, *344*(2), 144-145. doi:10.1056/NEJM200101113440217
- Morice, M. C., Serruys, P. W., Barragan, P., Bode, C., Van Es, G. A., Stoll, H. P., . . . Sousa, E. (2007). Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial. *J Am Coll Cardiol*, *50*(14), 1299-1304. doi:10.1016/j.jacc.2007.06.029
- Morice, M. C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., . . . Lesions, R. S. G. R. S. w. t. S.-C. B. V. B.-E. S. i. t. T. o. P. w. d. N. N. C. A. (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
- Moses, J. W., Leon, M. B., Popma, J. J., Fitzgerald, P. J., Holmes, D. R., O'Shaughnessy, C., . . . Investigators, S. (2003). Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, *349*(14), 1315-1323. doi:10.1056/NEJMoa035071
- Nakazawa, G., Ladich, E., Finn, A. V., & Virmani, R. (2008). Pathophysiology of vascular healing and stent mediated arterial injury. *EuroIntervention*, *4 Suppl C*, C7-10.
- Nakazawa, G., Otsuka, F., Nakano, M., Vorpahl, M., Yazdani, S. K., Ladich, E., . . . 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
- Natsuaki, M., Kozuma, K., Morimoto, T., Kadota, K., Muramatsu, T., Nakagawa, Y., . . . Investigators, N. (2013). Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol*, *62*(3), 181-190. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.045
- Nef, H., Wiebe, J., Achenbach, S., Munzel, T., Naber, C., Richardt, G., . . . Hamm, C. W. (2016). Evaluation of the short- and long-term safety and therapy outcomes of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system in patients with coronary artery stenosis: Rationale and design of the German-Austrian ABSORB RegIstRy (GABI-R). *Cardiovasc Revasc Med*, *17*(1), 34-37. doi:10.1016/j.carrev.2015.09.002
- Nef, H., Wiebe, J., Boeder, N., Dorr, O., Bauer, T., Hauptmann, K. E., . . . Hamm, C. (2018). A multicenter post-marketing evaluation of the Elixir DESolve((R)) Novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold system: First results from the DESolve PMCF study. *Catheter Cardiovasc Interv*, *92*(6), 1021-1027. doi:10.1002/ccd.27550
- Nef, H. M., Wiebe, J., Kastner, J., Mehilli, J., Muenzel, T., Naber, C., . . . Hamm, C. W. (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
- Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., & Rayner, M. (2014). Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*, *35*(42), 2929. doi:10.1093/eurheartj/ehu378
- Nishio, S., Kosuga, K., Igaki, K., Okada, M., Kyo, E., Tsuji, T., . . . Ikeguchi, S. (2012). Long-Term (>10 Years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents. *Circulation*, *125*(19), 2343-2353. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000901
- Onuma, Y., Dudek, D., Thuesen, L., Webster, M., Nieman, K., Garcia-Garcia, H. M., . . . Serruys, P. W. (2013). Five-year clinical and functional multislice computed tomography angiographic results after coronary implantation of the fully resorbable polymeric everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB cohort A trial. *JACC Cardiovasc Interv*, *6*(10), 999-1009. doi:10.1016/j.jcin.2013.05.017

- Onuma, Y., & Serruys, P. W. (2011). Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization? *Circulation*, *123*(7), 779-797. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971606
- Onuma, Y., Sotomi, Y., Shiomi, H., Ozaki, Y., Namiki, A., Yasuda, S., . . . Kimura, T. (2016). Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: insights from the randomised ABSORB Japan trial. *EuroIntervention*, *12*(9), 1090-1101. doi:10.4244/EIJY16M09\_01
- Ormiston, J. A., Serruys, P. W., Onuma, Y., van Geuns, R. J., de Bruyne, B., Dudek, D., . . . Garcia-Garcia, H. M. (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
- Ortega-Paz, L., Capodanno, D., Gori, T., Nef, H., Latib, A., Caramanno, G., . . . 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
- Palmaz, J. C. (1988). Balloon-expandable intravascular stent. *AJR Am J Roentgenol*, *150*(6), 1263-1269. doi:10.2214/ajr.150.6.1263
- Puricel, S., Arroyo, D., Corpataux, N., Baeriswyl, G., Lehmann, S., Kallinikou, Z., . . . Cook, S. (2015). Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol*, *65*(8), 791-801. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.017
- Regazzoli, D., Leone, P. P., Colombo, A., & Latib, A. (2017). New generation bioresorbable scaffold technologies: an update on novel devices and clinical results. *J Thorac Dis*, *9*(Suppl 9), S979-S985. doi:10.21037/jtd.2017.07.104
- Rizas, K. D., & Mehilli, J. (2016). Stent Polymers: Do They Make a Difference? *Circ Cardiovasc Interv*, *9*(6). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002943
- Rosamond, W., Flegal, K., Furie, K., Go, A., Greenlund, K., Haase, N., . . . Stroke Statistics, S. (2008). Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, *117*(4), e25-146. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998
- Roubin, G. S., Cannon, A. D., Agrawal, S. K., Macander, P. J., Dean, L. S., Baxley, W. A., & Breland, J. (1992). Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*, *85*(3), 916-927.
- Sabate, M., Jimenez-Quevedo, P., Angiolillo, D. J., Gomez-Hospital, J. A., Alfonso, F., Hernandez-Antolin, R., . . . Investigators, D. (2005). Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation*, *112*(14), 2175-2183. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.562421
- Sabate, M., Windecker, S., Iniguez, A., Okkels-Jensen, L., Cequier, A., Brugaletta, S., . . . Serruys, P. W. (2016). Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J*, *37*(3), 229-240. doi:10.1093/eurheartj/ehv500
- Sanchez, O. D., Yahagi, K., Byrne, R. A., Mori, H., Zarpak, R., Wittchow, E., . . . Joner, M. (2015). Pathological aspects of bioresorbable stent implantation. *EuroIntervention*, *11 Suppl V*, V159-165. doi:10.4244/EIJV11SVA39
- Savage, M. P., Fischman, D. L., Schatz, R. A., Teirstein, P. S., Leon, M. B., Baim, D., . . . et al. (1994). Long-term angiographic and clinical outcome after implantation of a balloon-expandable

- stent in the native coronary circulation. Palmaz-Schatz Stent Study Group. *J Am Coll Cardiol*, 24(5), 1207-1212.
- Schatz, R. A., Baim, D. S., Leon, M., Ellis, S. G., Goldberg, S., Hirshfeld, J. W., . . . et al. (1991). Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation*, 83(1), 148-161.
- Schmidt, T., & Abbott, J. D. (2018). Coronary Stents: History, Design, and Construction. *J Clin Med*, 7(6). doi:10.3390/jcm7060126
- Schomig, A., Dibra, A., Windecker, S., Mehilli, J., Suarez de Lezo, J., Kaiser, C., . . . Kastrati, A. (2007). A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 50(14), 1373-1380. doi:10.1016/j.jacc.2007.06.047
- Schomig, A., Neumann, F. J., Kastrati, A., Schuhlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., . . . Ulm, K. (1996). A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 334(17), 1084-1089. doi:10.1056/NEJM199604253341702
- Schulz, S., Schuster, T., Mehilli, J., Byrne, R. A., Ellert, J., Massberg, S., . . . Kastrati, A. (2009). Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*, 30(22), 2714-2721. doi:10.1093/eurheartj/ehp275
- Serruys, P. W., Chevalier, B., Sotomi, Y., Cequier, A., Carrie, D., Piek, J. J., . . . 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. *Lancet*, 388(10059), 2479-2491. doi:10.1016/S0140-6736(16)32050-5
- Serruys, P. W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., . . . et al. (1994). A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*, 331(8), 489-495. doi:10.1056/NEJM199408253310801
- Serruys, P. W., Onuma, Y., Dudek, D., Smits, P. C., Koolen, J., Chevalier, B., . . . Ormiston, J. A. (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
- Serruys, P. W., Ormiston, J., van Geuns, R. J., de Bruyne, B., Dudek, D., Christiansen, E., . . . Onuma, Y. (2016). A Polylactide Bioresorbable Scaffold Eluting Everolimus for Treatment of Coronary Stenosis: 5-Year Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*, 67(7), 766-776. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.060
- Serruys, P. W., Strauss, B. H., Beatt, K. J., Bertrand, M. E., Puel, J., Rickards, A. F., . . . et al. (1991). Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*, 324(1), 13-17. doi:10.1056/NEJM199101033240103
- Seth, A., Onuma, Y., Costa, R., Chandra, P., Bahl, V. K., Manjunath, C. N., . . . Serruys, P. W. (2017). First-in-human evaluation of a novel poly-L-lactide based sirolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold for the treatment of de novo native coronary artery lesions: MeRes-1 trial. *EuroIntervention*, 13(4), 415-423. doi:10.4244/EIJ-D-17-00306
- Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, 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
- Silber, S., Colombo, A., Banning, A. P., Hauptmann, K., Drzewiecki, J., Grube, E., . . . Baim, D. S. (2009). Final 5-year results of the TAXUS II trial: a randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for de novo coronary artery lesions. *Circulation*, 120(15), 1498-1504. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849877
- Smits, P. C., Hofma, S., Togni, M., Vazquez, N., Valdes, M., Voudris, V., . . . van der Ent, M. (2013). Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-

- eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*, 381(9867), 651-660. doi:10.1016/S0140-6736(12)61852-2
- Sotomi, Y., Onuma, Y., Collet, C., Tenekecioglu, E., Virmani, R., Kleiman, N. S., & Serruys, P. W. (2017). Bioresorbable Scaffold: The Emerging Reality and Future Directions. *Circ Res*, 120(8), 1341-1352. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310275
- Stefanini, G. G., Byrne, R. A., Serruys, P. W., de Waha, A., Meier, B., Massberg, 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
- Stefanini, G. G., & Holmes, D. R., Jr. (2013). Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 368(3), 254-265. doi:10.1056/NEJMra1210816
- Stefanini, G. G., Kalesan, B., Serruys, P. W., Heg, D., Buszman, P., Linke, A., . . . Juni, 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. *Lancet*, 378(9807), 1940-1948. doi:10.1016/S0140-6736(11)61672-3
- Stefanini, G. G., Taniwaki, M., & Windecker, S. (2014). Coronary stents: novel developments. *Heart*, 100(13), 1051-1061. doi:10.1136/heartjnl-2012-303522
- Stettler, C., Wandel, S., Allemann, S., Kastrati, A., Morice, M. C., Schomig, A., . . . Juni, P. (2007). Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet*, 370(9591), 937-948. doi:10.1016/S0140-6736(07)61444-5
- Stoeckel, D., Bonsignore, C., & Duda, S. (2002). A survey of stent designs. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 11(4), 137-147. doi:10.1080/136457002760273340
- Stone, G. W., Ellis, S. G., Cannon, L., Mann, J. T., Greenberg, J. D., Spriggs, D., . . . Investigators, T. V. (2005). Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 294(10), 1215-1223. doi:10.1001/jama.294.10.1215
- Stone, G. W., Ellis, S. G., Cox, D. A., Hermiller, J., O'Shaughnessy, C., Mann, J. T., . . . Investigators, T.-I. (2004). A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 350(3), 221-231. doi:10.1056/NEJMoa032441
- Stone, G. W., Ellis, S. G., Gori, T., Metzger, D. C., Stein, B., Erickson, M., . . . Investigators, A. I. (2018). Blinded outcomes and angina assessment of coronary bioresorbable scaffolds: 30-day and 1-year results from the ABSORB IV randomised trial. *Lancet*, 392(10157), 1530-1540. doi:10.1016/S0140-6736(18)32283-9
- Stone, G. W., Moses, J. W., Ellis, S. G., Schofer, J., Dawkins, K. D., Morice, M. C., . . . Leon, M. B. (2007). Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*, 356(10), 998-1008. doi:10.1056/NEJMoa067193
- Stone, G. W., Rizvi, A., Newman, W., Mastali, K., Wang, J. C., Caputo, R., . . . Investigators, S. I. (2010). Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 362(18), 1663-1674. doi:10.1056/NEJMoa0910496
- Tada, T., Byrne, R. A., Schuster, T., Cuni, R., Kitabata, H., Tiroch, K., . . . Kastrati, A. (2013). Early vascular healing with rapid breakdown biodegradable polymer sirolimus-eluting versus durable polymer everolimus-eluting stents assessed by optical coherence tomography. *Cardiovasc Revasc Med*, 14(2), 84-89. doi:10.1016/j.carrev.2012.12.003
- Tada, T., Byrne, R. A., Simunovic, I., King, L. A., Cassese, S., Joner, M., . . . Kastrati, A. (2013). Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv*, 6(12), 1267-1274. doi:10.1016/j.jcin.2013.06.015
- Tamai, H., Igaki, K., Kyo, E., Kosuga, K., Kawashima, A., Matsui, S., . . . Uehata, H. (2000). Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*, 102(4), 399-404.



- Tomberli, B., Mattesini, A., Baldereschi, G. I., & Di Mario, C. (2018). A Brief History of Coronary Artery Stents. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 71(5), 312-319. doi:10.1016/j.rec.2017.11.022
- van Domburg, R. T., Foley, D. P., de Jaegere, P. P., de Feyter, P., van den Brand, M., van der Giessen, W., . . . Serruys, P. W. (1999). Long term outcome after coronary stent implantation: a 10 year single centre experience of 1000 patients. *Heart*, 82 Suppl 2, I127-34.
- Verheye, S., Ormiston, J. A., Stewart, J., Webster, M., Sanidas, E., Costa, R., . . . 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
- Weisz, G., Leon, M. B., Holmes, D. R., Jr., Kereiakes, D. J., Popma, J. J., Teirstein, P. S., . . . Moses, J. W. (2009). Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 53(17), 1488-1497. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.050
- Wiebe, J., Hoppmann, P., Colleran, R., Kufner, S., Valeskini, M., Cassese, S., . . . Byrne, R. A. (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
- Wiebe, J., Liebetau, C., Dorr, O., Wilkens, E., Bauer, T., Elsasser, A., . . . Nef, H. M. (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
- Wiebe, J., Nef, H. M., & Hamm, C. W. (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
- Wittchow, E., Adden, N., Riedmuller, J., Savard, C., Waksman, R., & Braune, M. (2013). Bioresorbable drug-eluting magnesium-alloy scaffold: design and feasibility in a porcine coronary model. *EuroIntervention*, 8(12), 1441-1450. doi:10.4244/EIJV8I12A218
- Witte, F., Hort, N., Vogt, C., Cohen, S., Kainer, K. U., Willumeit, R., & Feyerabend, F. (2008). Degradable biomaterials based on magnesium corrosion. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 12(5-6), 63-72. doi:https://doi.org/10.1016/j.cossms.2009.04.001
- Wykrzykowska, J. J., Kraak, R. P., Hofma, S. H., van der Schaaf, R. J., Arkenbout, E. K., AJ, I. J., . . . Investigators, A. (2017). Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *N Engl J Med*, 376(24), 2319-2328. doi:10.1056/NEJMoa1614954

**Die Ergebnisse dieser Studie wurden veröffentlicht in:**

Long-Term Clinical Outcomes of Patients Treated With Everolimus-Eluting Bioresorbable Stents in Routine Practice: 2-Year Results of the ISAR-ABSORB Registry.

Wiebe, J., Hoppmann, P., Colleran, R., Kufner, S., Valeskini, M., Cassese, S., Schneider, S., Joner, M., Schunkert, H., Laugwitz, K. L., Kastrati, A., & Byrne, R. A. (2017)

JACC. Cardiovascular interventions, 10(12), 1222–1229.

<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.03.029>

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei meinem Betreuer Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati, Leiter der ISAR Arbeitsgruppe interventionelle Kardiologie am Deutschen Herzzentrum München. Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Heribert Schunkert, dem Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München, dass mir die Durchführung meiner Dissertationsarbeit an seiner Klinik gewährt wurde.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Mentor Herrn PD Dr. med. Sebastian Kufner, sowie Herrn Dr. med. Jens Wiebe für die intensive Betreuung und Begleitung während meiner Arbeit bedanken.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des ISARResearch Teams, insbesondere Frau Hösl, Frau Rifatov und Frau Pinieck, die mir stets ihre freundliche und sehr hilfreiche Unterstützung angeboten haben, danke ich recht herzlich.