

Technische Universität München
Fakultät für Medizin

Einsatz des bioresorbierbaren Absorb Stents im akuten Myokardinfarkt-Daten aus dem angiographischen und klinischen Follow-Up einer randomisierten, kontrollierten Studie

Jana Kristina Schlichtenmaier

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

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz
2. apl. Prof. Dr. Manfred Blobner

Die Dissertation wurde am 30.11.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.05.2022 angenommen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	Seite 3
1. Einleitung	
1.1. Koronare Herzkrankheit	Seite 4-8
1.2. Indikationen zur perkutanen Koronarintervention bei chronischer und akuter KHK	Seite 9-10
1.3. Geschichte der perkutanen Koronarintervention	Seite 10-13
1.4. Stent-Modelle	Seite 13-17
1.5. Komplikationen nach Koronarangiographie und Stentimplantation	Seite 17-21
2. Methoden	
2.1. Hintergrund	Seite 22-27
2.2. Verwendetes Implantat: ABSORB bioresorbable vascular scaffold von Abbott Vascular	Seite 27-28
2.3. Ziele der ISAR-Absorb MI Studie	Seite 28
2.4. Studiendesign	Seite 28-29
2.5. Durchführung der Studie	Seite 29-31
2.6. Analyse und Auswertung der erhobenen Studiendaten	Seite 31
3. Ergebnisse	
3.1. Eingeschlossenes Patientenkollektiv	Seite 32-33
3.2. Daten der initialen Koronarangiographie und Stentimplantation	Seite 33-35
3.3. Koronarangiographisches Follow-Up und primärer Endpunkt der Studie	Seite 35-37
3.4. Klinisches Follow-Up und sekundärer Endpunkt der Studie	Seite 37-38
3.5. Subgruppenanalysen zu den angiographischen und klinischen Follow-Up Untersuchungen	Seite 38-41
4. Diskussion	
4.1. Zentrale Erkenntnisse aus der ISAR-Absorb MI Studie	Seite 41-42
4.2. Einsatz des Absorb Stents im akuten Myokardinfarkt	Seite 42-45
4.3. Langzeitdaten nach Implantation des Absorb Stents- Ergebnisse der ISAR-Absorb MI Studie im breiteren Kontext	Seite 45-49
5. Zusammenfassung	Seite 50
6. Literaturverzeichnis	Seite 51-57
7. Abbildungsverzeichnis	Seite 58-59
8. Tabellenverzeichnis	Seite 60
9. Danksagung	Seite 61

Abkürzungsverzeichnis

KHK Koronare Herzkrankheit

OCT Optische Kohärenztomografie

ACS Akutes Koronarsyndrom

STEMI ST-Hebungsinfarkt

NSTEMI Nicht-ST-Hebungsinfarkt

BRS Bioresorbierbarer Scaffold

EES Everolimus Eluting Stent

BVS Bioresorbable Vascular Scaffold

1. Einleitung:

1.1. Koronare Herzkrankheit:

1.1.1. Epidemiologie:

Die chronische Koronare Herzkrankheit sowie der akute Myokardinfarkt sind nach wie vor die führenden Todesursachen in Deutschland, wenngleich auch ihr Anteil an der Gesamtmortalität der Bevölkerung in den letzten 15 Jahren zurückgegangen ist. 2003 konnte man noch 10,9% der Todesfälle der chronisch-ischämischen Herzkrankheit und 7,5% einem akuten Myokardinfarkt zuschreiben, 2013 lagen die Anteile bei insgesamt 8,2% bzw. 5,8% und es war somit in Bezug auf beide Krankheitsbilder eine Minderung in der Anzahl zu verzeichnen. Diese verhältnismäßige Abnahme ist in der Tendenz andauernd. (Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK, 5. Auflage, 2019. Version 1). Siehe dazu auch Abbildung 1.

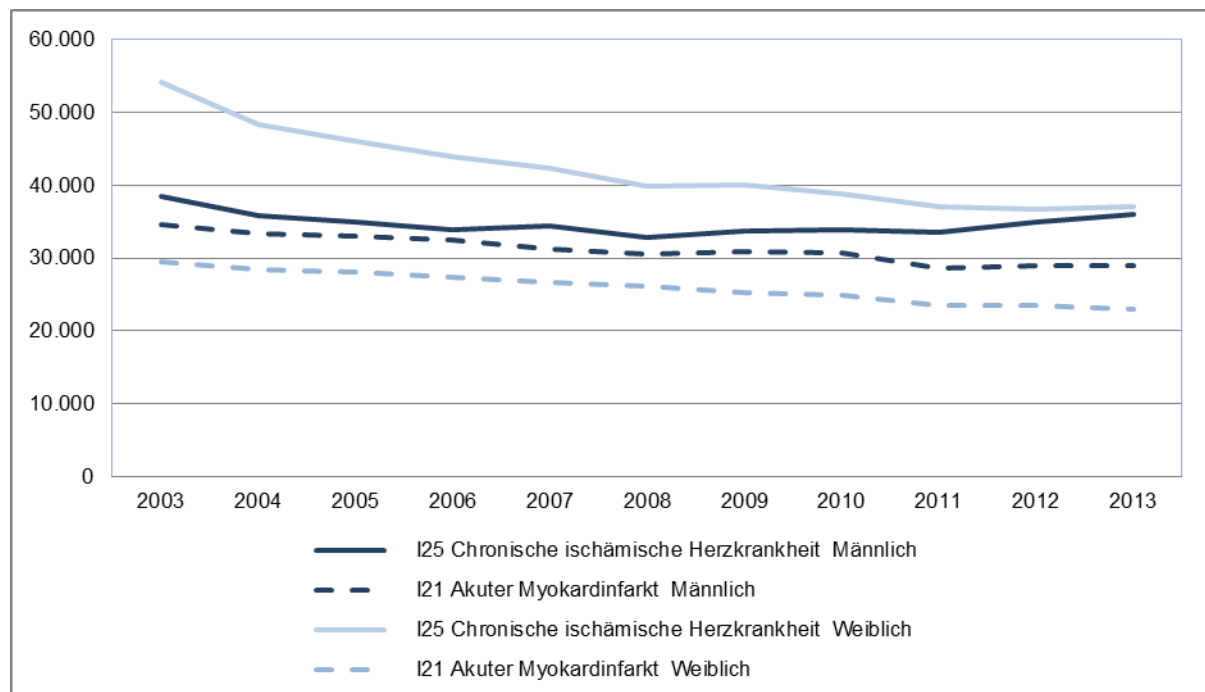


Abbildung 1: Anzahl der Todesfälle aufgrund chronisch ischämischer Herzkrankheit bzw. akutem Myokardinfarkt. Grafik aus: Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Statistik der häufigsten Todesursachen 2003-2013.

1.1.2. Pathophysiologie:

Inflammation spielt bei der Entstehung der koronaren Herzerkrankung eine Schlüsselrolle. Initialer Auslöser kann eine Endothelzellläsion der Intima, beispielsweise durch arteriellen Hypertonus sein. An diesen Defekt lagern sich Thrombozyten an, welche im aktivierten Zustand eine Vielzahl von inflammatorischen Mediatoren freisetzen, die wiederum zur Einwanderung und zum Wachstum glatter Muskelzellen und Makrophagen in die Intima führen. Die Makrophagen nehmen im Endothel oxidiertes LDL auf und entwickeln sich hier infolgedessen zu sogenannten Schaumzellen. Aus Schaumzellen, glatten Muskelzellen, sowie umgebender Fibrosierung und Kalzifizierung entstehen allmählich Plaques, die in der Koronararterie entweder durch zunehmende Stenosierung des Gefäßlumens oder durch

Einriss und darauffolgende Thrombusbildung das klinische Bild einer chronischen koronaren Herzkrankheit bzw. ein akutes Koronarsyndrom auslösen können

(Libby, P. (2019). The Vascular Biology of Atherosclerosis. In D.P. Zipes, D.L Mann, P. Libby, G.F. Tomaselli, R.O. Bonow (Edd), *Braunwald's Heart Disease, Eleventh Edition*, (pp. 864-869), Elsevier)

1.1.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

Allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK sind Tabakkonsum, Arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Hyperlipoproteinämie, Bewegungsmangel, Übergewicht, Lebensalter sowie familiäre Veranlagung. (Ridker, P., Libby, P., Buring, J. (2019). Risk Markers and the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. In D.P. Zipes, D.L Mann, P. Libby, G.F. Tomaselli, R.O. Bonow (Edd), *Braunwald's Heart Disease, Eleventh Edition*, (pp. 876-887), Elsevier)

Was den Nikotinabusus anbelangt, spielen sowohl die Dauer des Tabakkonsums insgesamt also auch die Anzahl der pro Zeiteinheit konsumierten Zigaretten eine Rolle. (Burns 2003) Es kommt durch die intensive bzw. lange Exposition zu einer Zunahme des Arterioskleroserisikos sowie zu einer Erhöhung des Thromboserisikos in den bereits verengten Gefäßen. (Burns 2003)

In der Framingham Heart Studie konnte 1983 Übergewicht als eigenständiger und ausschlaggebender kardiovaskulärer Risikofaktor nachgewiesen werden. In einer Regressionsanalyse wurde aufgezeigt, dass das relative Gewicht der insgesamt 5209 Probanden zum Untersuchungszeitpunkt eine große Rolle in Bezug auf das Auftreten einer Koronaren Herzkrankheit in den folgenden 26 Jahren spielte. (Hubert, Feinleib et al. 1983) Hinsichtlich des Cholesterinprofils lässt sich sagen, dass erhöhte Werte für das LDL-Cholesterin in positiver Korrelation mit dem Auftreten kardiovaskulärer Krankheiten stehen, genauso wie erniedrigte HDL-Werte, welche ebenfalls das Arterioskleroserisiko erhöhen. (Gordon, Kannel et al. 1981)

Die Framingham Heart Studie belegte außerdem den positiven Zusammenhang eines hochnormalen Blutdrucks mit dem Auftreten einer koronaren Herzkrankheit. Hier wurde die kumulative Inzidenz der kardiovaskulären Krankheiten bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck in verschiedenen Altersstufen untersucht und ein hochnormaler Blutdruck konnte als Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit belegt werden. (Vasan, Larson et al. 2001)

Diabetes mellitus Typ 1, ebenso wie Diabetes mellitus Typ 2 gelten als mögliche Auslöser einer Arteriosklerose. Tückisch in diesem Zusammenhang ist, dass eine durch diabetische Arteriosklerose bedingte myokardiale Ischämie häufig erst im späteren Stadium klinisch manifest wird, was letztendlich aufgrund des verzögerten Therapieansatzes zu einer Prognoseverschlechterung beiträgt. (Grundy, Benjamin et al. 1999)

Den Ergebnissen mehrerer prospektiver Studien zufolge, hat auch Bewegungsmangel einen entscheidenden Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil. Es konnte wiederholt unter Beweis gestellt werden, dass Menschen, die einen Großteil ihres Tages sitzend verbringen öfter eine koronare Herzkrankheit bekommen als der sportlich aktive Teil der Bevölkerung. (Ford and Caspersen 2012)

1.1.4. Klinik der Koronaren Herzkrankheit:

Leitsymptom der Koronaren Herzkrankheit ist die Angina Pectoris, welche einen retrosternalen Schmerz und ein Engegefühl in der Brust mit Ausstrahlung vor allem in den linken Arm aber auch in weitere umgebende Körperregionen beschreibt. (2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC))

Die Angina Pectoris kommt durch die sogenannte Koronarinsuffizienz zustande, d.h. eine arterielle Ischämie als Folge eines Missverhältnisses von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf der Kardiomyozyten. Dieses Missverhältnis entsteht zumeist durch eine stenosierende Arteriosklerose. (Morrow, D., De Lemos, J. (2019). Stable Ischemic Heart Disease, In D.P. Zipes, D.L Mann, P. Libby, G.F. Tomaselli, R.O. Bonow (Edd), *Braunwald's Heart Disease, Eleventh Edition*, (p. 1211), Elsevier)

Man kann die Angina Pectoris nach den Vorgaben der Canadian Cardiovascular Society in vier verschiedene Schweregrade einteilen. Stadium 0 steht für eine Myokardischämie ohne Symptomatik. Im Stadium 1 wird die Angina Pectoris erst durch anstrengende, schnelle oder prolongierte körperliche Betätigung ausgelöst, während normale Alltagsaktivitäten wie Spazierengehen und Treppensteigen keine Beschwerden nach sich ziehen. Stadium 2 der Angina Pectoris ist durch eine leichte Einschränkung der normalen Leistungsfähigkeit gekennzeichnet. So treten Symptome beispielsweise beim schnellen Treppensteigen, beim Bergaufgehen oder beim Laufen oder Treppensteigen nach Mahlzeiten auf. Im Stadium 3 manifestiert sich die Angina Pectoris schon bei milderer körperlicher Betätigung, wie beispielsweise beim Treppensteigen in normaler Geschwindigkeit. Stadium 4 steht letztendlich für das Vorhandensein von pectanginösen Beschwerden bereits in Ruhe. (Siehe dazu auch Abbildung 2). (2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC))

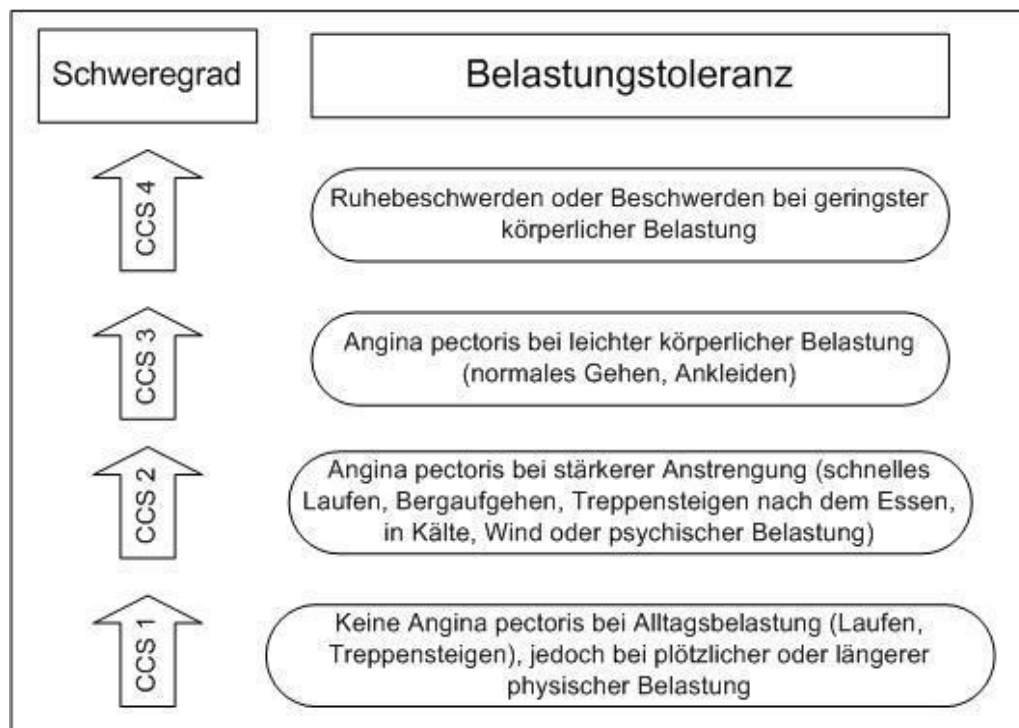


Abbildung 2: CCS- Klassifikation der koronaren Herzkrankheit. Grafik aus: Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK, Langfassung, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DOI: 10.6101/AZQ/000041.

Ausgelöst wird die Angina Pectoris also insgesamt vor allem durch belastungsabhängige Mehrarbeit des Herzens bei körperlicher Anstrengung oder psychischer Erregung, es ist aber auch eine schubweise auftretende Ruhe-Angina möglich. Ein klares Indiz für das Vorliegen einer Angina Pectoris ist die Linderung der Symptomatik nach Gabe von Nitroglycerin

sublingual.(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC))

Weitere Hinweise auf das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit können unspezifische Symptome wie Übelkeit, Schwindel und Atemnot sein.(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC))

1.1.5.Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit:

Am Beginn der Basisdiagnostik der Koronaren Herzkrankheit steht eine sorgfältige Anamnese, die einerseits die genaue Evaluierung der Beschwerden, andererseits die exakte Erfassung des kardialen Risikoprofils beinhaltet.(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC))

Im Anschluss daran folgt eine genaue internistische Untersuchung aller Organsysteme mit dem Schwerpunkt auf Herz- und Gefäßstatus sowie Zeichen der Herzinsuffizienz wie beispielsweise Ödeme, Einflusstauung und pulmonale Rasselgeräusche.(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC))

An technischen Untersuchungen sind eine Blutdruckmessung, ein 12-Kanal-Ruhe-EKG, eine Echokardiographie, sowie ggf. ein Röntgenthorax in 2 Ebenen indiziert. Des Weiteren ist die Bestimmung einiger allgemein internistischer sowie spezifisch kardialer Laborparameter erforderlich. Dazu gehören Blutbild, Lipidstatus mit LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeriden, Nüchternblutzucker sowie der HbA1c. Der wichtigste myokardspezifische Laborwert bei Verdacht auf akutes Koronarsyndrom ist das kardiale Troponin. Sollte eine Herzkatheteruntersuchung anstehen ist weiterhin eine präinvasive Abklärung von Schilddrüsen-und Nierenparametern erforderlich, d.h. es sollten mindestens TSH, Kreatinin und Elektrolyte bestimmt werden.(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC))

Unter bestimmten Voraussetzungen ist eine, im Anschluss an die Basisdiagnostik folgende nicht-invasive Ischämietestung oder auch invasive Diagnostik empfohlen. Wichtige Indikationen zur Koronarangiographie mittels Katheter bei koronarer Herzkrankheit, wären beispielsweise ein akutes Koronarsyndrom mit und ohne ST-Streckenhebung, eine anhaltende Angina Pectoris Symptomatik unter leitliniengerechter medikamentöser Therapie einer stabilen koronaren Herzkrankheit, sowie pathologische Ergebnisse nicht-invasiver Untersuchungen (Kardio-CT, Stress-Echokardiographie, Myokardszintigraphie, Kardio-MRT) beim Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil.(2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization)

1.1.6. Therapie der Koronaren Herzkrankheit:

Medikamentöse Therapie der koronaren Herzkrankheit:

An erster Stelle der medikamentösen Therapie und Prophylaxe der koronaren Herzkrankheit steht die Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure bzw. Clopidogrel im Falle einer ASS-Unverträglichkeit.(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)) Nach akutem Myokardinfarkt ist eine zeitlich limitierte duale Plättchenhemmung mit Acetylsalicylsäure und einem ADP-Rezeptor Hemmer indiziert.(2017, ESC Guidelines for the management of

acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC))

Weiterhin ist sowohl bei stabiler koronarer Herzkrankheit, als auch nach stattgehabtem akutem Myokardinfarkt eine Statintherapie zur Cholesterinsenkung und Plaquestabilisierung angezeigt. Das Ziel-LDL-Cholesterin liegt für beide Indikationen bei < 70 mg/dl.(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), 2017, ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC))

Ergänzend zur Thrombozytenaggregationshemmung und Statintherapie, ist bei der chronischen KHK zur Besserung der pectanginösen Symptomatik, sowie aufgrund ihrer antiischämischen Wirkung die Gabe von kurz wirksamen Nitraten in Kombination mit einem Beta-Blocker oder Herzfrequenz-senkenden Kalziumantagonisten indiziert.(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)) Nach akutem Myokardinfarkt wird nach Ausschluss von Kontraindikationen ebenfalls die Medikation mit einem Beta Blocker empfohlen.(2017, ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC))

Der Einsatz von ACE-Hemmern beim akuten Koronarsyndrom, ist bei Patienten empfohlen, die Anzeichen von Herzinsuffizienz, systolischer Linksventrikulärer Dysfunktion und Diabetes mellitus oder einen Vorderwandinfarkt aufweisen. Im Falle einer chronischen KHK, sollten ACE-Hemmer ebenfalls bei Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus eingesetzt werden.(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC))

Zur Primär- und Sekundärprävention akuter kardiovaskulärer Ereignisse bei koronarer Herzkrankheit, sowie im Allgemeinen, spielen weiterhin die Behandlung und Minimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren, sowie eine selbstständige und anhaltende Lifestyle-Modifikation (Gewichtsreduktion, Verzicht auf Tabakkonsum, moderates körperliches Ausdauertraining) eine Schlüsselrolle.(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC))

Interventionelle Therapie der koronaren Herzkrankheit:

Sollte eine konservative Therapie der koronaren Herzkrankheit ohne Erfolg bleiben bzw. im akuten Myokardinfarkt eine schnelle Reperfusion von Nöten sein, ist eine interventionelle Therapie mittels perkutaner koronarer Intervention oder alternativ eine Revaskularisierung mit Bypassen angezeigt.(2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC))

Im Zuge einer PCI findet in einem großen Teil der Fälle nicht nur eine Ballondilatation der betroffenen Stelle, sondern in selbiger Sitzung auch eine Stentimplantation statt.(2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization)

1.2. Indikationen zur Perkutanen Koronarintervention bei chronischer und akuter KHK:

Aktuellen Studien zufolge, ist in der Behandlung der chronischen Koronaren Herzkrankheit eine invasive Therapie mittels Perkutaner Koronarintervention einer optimalen medikamentös-konservativen Therapie nicht grundsätzlich signifikant überlegen. (Niimi, Sawano et al. 2020) In der ISCHEMIA Studie (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches), wurden in einem Patientenkollektiv von insgesamt 5179 Patienten mit chronischer KHK, eine invasive Therapie (Perkutane Koronarintervention oder Koronare Bypass-Operation) und eine optimale medikamentöse Therapie, in Bezug auf das Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen im Intervall miteinander verglichen. (Maron, Hochman et al. 2018) Den bisherigen Follow-Up Erhebungen der ISCHEMIA Studie ist zu entnehmen, dass Komplikationen wie ein kardiovaskulärer Tod, ein akuter Myokardinfarkt, ein kardialer Arrest mit Notwendigkeit einer Reanimation, sowie eine neu aufgetretene instabile Angina Pectoris im Intervall nach Perkutaner Koronarintervention nicht signifikant seltener auftreten als unter optimaler medikamentöser Therapie der chronischen KHK. (13,3% vs. 15,5%, $p=0,34$)

Bei der chronischen koronaren Herzkrankheit liegen den aktuellen ESC-Leitlinien zufolge sowohl symptomatische als auch prognostische Indikationen für eine PCI vor. Eine symptomatische Indikation wäre hier eine trotz optimaler konservativer Therapie beeinträchtigende Angina Pectoris der CCS-Klasse 1-4 bei koronarer Ein- oder Mehrgefäßerkrankung. Eine prognostische Indikation zur PCI wären wiederum bestimmte koronarangiographische Befunde, wie beispielsweise eine über 50%ige Stenose des linken Hauptstamms oder des Ramus interventricularis anterior, sowie eine koronare Zwei- oder Dreifgefäßerkrankung mit einer >50%igen Stenose und gleichzeitig beeinträchtigter LV-Funktion (<35%). Eine weitere prognostische Indikation zur PCI wäre eine objektiv nachweisbare kardiale Ischämie in der funktionalen, nicht invasiven Testung. (2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization)

Für die Indikationsstellung zur PCI beim akuten Koronarsyndrom ist zunächst dessen Beurteilung bezüglich seiner verschiedenen Verlaufsformen erforderlich. Hierbei ist primär das Vorliegen oder das Fehlen einer ST-Streckenhebung im 12-Kanal-EKG ausschlaggebend. Daraus leitet sich eine Einteilung in den ST-Hebungsinfarkt (STEMI) bzw. ein akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung ab. Das akute Koronarsyndrom ohne ST-Hebung kann dann weiter im Hinblick auf eine Erhöhung herzspezifischer Laborparameter begutachtet werden. Nach diesem Schema wird es entweder dem Bereich der Nicht-ST-Hebungsinfarkte oder dem der instabilen Angina pectoris ohne Markererhöhung zugewiesen. (2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization)

Bei der Behandlung eines STEMI ist eine schnelle Reperfusion der stenosierten oder verschlossenen Koronararterie indiziert. Dabei ist eine primäre PCI, d.h. eine PCI ohne zusätzliche Lysetherapie die Therapie der Wahl. Diese sollte innerhalb von 90-120 Minuten nach Diagnosestellung in einem Zentrum mit entsprechender Qualifikation durchgeführt werden. (2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization) Entscheidend für den Erfolg der primären PCI ist die Zeit zwischen Krankenhausaufnahme und der interventionellen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes, die sogenannte „door to balloon“ - Zeit. (2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization), (Scholz, Maier et al. 2018) In einer Studie mit über 27.000 Patienten im akuten ST-Hebungsinfarkt konnte ein direkter

Zusammenhang zwischen einer „door to ballon“ -Zeit von über 2 Stunden und einer erhöhten Mortalität nachgewiesen werden.(Cannon, Gibson et al. 2000)

Ist eine PCI innerhalb des angestrebten Zeitfensters von 90-120 Minuten nach Diagnosestellung nicht möglich, sollte deshalb auf eine Thrombolyse als Alternativtherapie zurückgegriffen werden.(2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization)

Der NSTEMI hat im Verlauf über ein Jahr insgesamt eine ähnliche Letalität wie der STEMI und seine Prognose kann durch eine Koronarintervention ggf. signifikant verbessert werden. Aus diesem Grund ist beim Vorliegen bestimmter auf einen NSTEMI hinweisender Symptome und gleichzeitig bestehender laborchemischer Auffälligkeiten, eine schnellstmögliche Koronarangiographie innerhalb von höchstens 72 Stunden, und bei so diagnostiziertem Infarkt eine schnelle Revaskularisierung indiziert.(2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization)

Symptomatische Indikationen für eine invasive Diagnostik bei Verdacht auf NSTEMI wären beispielsweise eine therapierefraktäre Angina pectoris, kardiale Arrhythmien oder eine hämodynamische Instabilität beim kardialen Risikopatienten. Hinter einer derartigen Symptomatik versteckt sich häufig ein Infarkt, der sich dem EKG entzieht oder auch die subtotale Stenose einer großen Koronararterie bzw. des linken Hauptstamms.(2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization)

1.3.Geschichte der Perkutanen Koronarintervention:

Die erste perkutane Koronarintervention via Herzkatheter fand im Jahre 1977 am Universitätsklinikum Zürich durch Dr. Andreas Grüntzig statt. Er dilatierte hier mittels kathetergestützter Ballonangioplastie eine singuläre Stenose des Ramus interventricularis anterior am Herzen eines damals 38 Jahre alten Patienten mit neu aufgetretenen Angina-Pectoris-Beschwerden. Das Vorgehen war von Erfolg gekrönt und der Patient unterzog sich in seinen folgenden Lebensjahren noch weiteren Interventionen und Stentimplantationen seiner Koronararterien. Er erfreut sich, mitunter aufgrund der durchweg erfolgreichen Resultate der Eingriffe im kardialen Bereich bis zum heutigen Tage guter Gesundheit.(Meier 2015) (Siehe dazu auch Abbildung 3)



Abbildung 3: Die erste Perkutane Koronarintervention. Koronarangiographien des Patienten, bei dem im Jahre 1977 durch Andreas Grüntzig, zum ersten Mal überhaupt eine perkutane Koronarintervention vollzogen wurde. Die Bilder sind zu verschiedenen Zeitpunkten im Leben des Patienten aufgenommen worden: Abbildung A: Zustand vor der initialen PCI 1977, Stenose der LAD sichtbar, Abbildungen B-F: Zustand nach weiteren Perkutanen Koronarinterventionen mit Stenting im Laufe seines Lebens. Abbildung aus (Meier 2015)

In den auf Grüntzigs Durchbruch folgenden Jahren etablierte sich die PTCA allmählich zu einer anerkannten Behandlungsstrategie der koronaren Herzkrankheit. Das größte Problem dieses Verfahrens war jedoch, wie sich schnell zeigen sollte, die hohe Restenoserate nach alleiniger Ballondilatation der Herzkranzarterien, welche zeitweise bei bis zu 40% lag. (Nobuyoshi, Kimura et al. 1988)

Das genannte Auftreten von Restenosen nach einer PCI ist auf eine reaktive neointimale Proliferation in Folge von Mikroläsionen der Gefäßwand zurückzuführen. Die entstehende Neointima besteht aus glatten Muskelzellen, die aus der Tunica media in die Intima hineinwandern und dort eine Kollagenmatrix produzieren. So kommt es hier zu einem verengten Gefäßlumen mit Obstruktion und zum sogenannten konstriktiven Remodeling, d.h. einer Verkleinerung sowohl des äußeren Gefäßdurchmessers als auch des inneren Arterienlumens. (Zhu and Zhang 2016) Ein weiterer Faktor, der zur Wiedereinengung der Koronarien nach alleiniger Ballondilatation beiträgt sind die physiologischen elastischen Rückstellkräfte der großen Arterien. (Wong and Chan 2004)

Um den genannten Mechanismen zur Restenosierung der myokardialen Gefäße nach Ballondilatation ein Stück weit vorzubeugen und entgegenzuwirken wurde schließlich das Prinzip der Stentimplantation entwickelt. Dieses Vorgehen wurde zuerst 1987 von Sigwart et al erprobt, die hier den ersten intrakoronaren Stent am menschlichen Herzen einbauten. (Butany, Carmichael et al. 2005) Es handelte sich dabei um einen selbstentfaltenden Nickel Titanium Stent, einen „Bare Metal Stent“. (Butany, Carmichael et al. 2005) Im Vergleich zur alleinigen kathetergestützten Ballondilatation nahm die Restenoseneigung nach zusätzlicher Stentimplantation zwar grundsätzlich ab, stellte aber auch weiterhin eine ernstzunehmende Problematik dar. Hinsichtlich des Vergleichs der Restenoserate nach Ballondilatation mit der Restenoserate nach Stentimplantation, lässt sich auf verschiedene Studien verweisen, in denen die beiden Prozeduren bezüglich ihrer Ergebnisse und Komplikationen miteinander verglichen wurden.

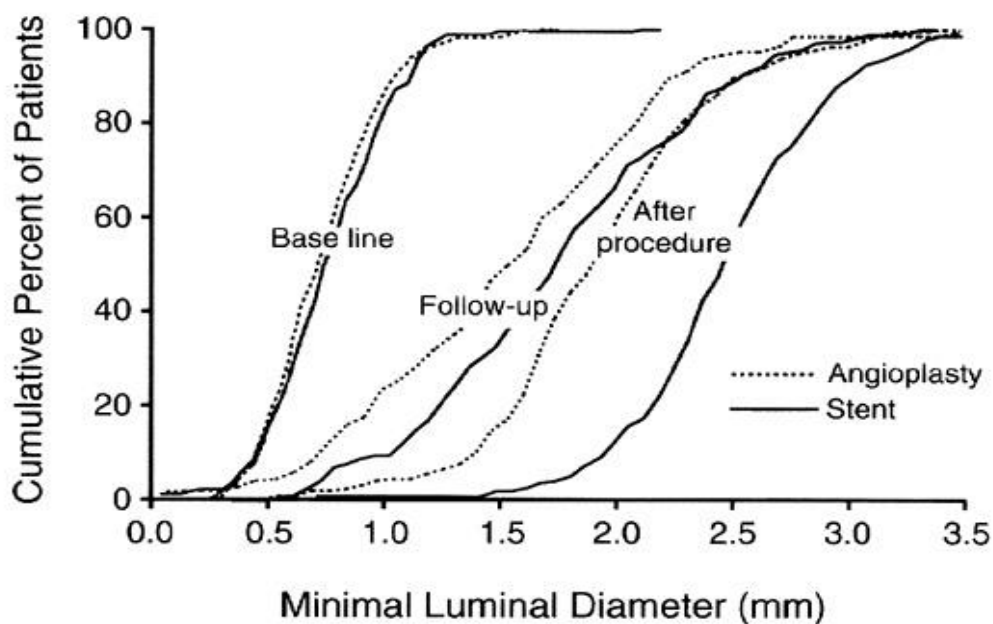


Abbildung 4: Minimaler Lumendurchmesser als Marker für die Restenoserate nach Stentimplantation vs. nach Ballondilatation ohne Stentimplantation.

Graphische Darstellung der angiographisch gemessenen Werte für die minimalen Lumendurchmesser an der Läsionsstelle, zur Beurteilung der Restenoserate nach Stentimplantation vs. nach alleiniger Angioplastie. Es sind drei verschiedene Wertepaare veranschaulicht. Die Werte für den Lumendurchmesser an der Zielstelle vor dem Eingriff, die an der Interventionsstelle direkt nach der Stentimplantation bzw. der Angioplastie gemessenen Werte, sowie die im angiographischen Follow-Up nach sechs Monaten ermittelten Lumendurchmesser. Die Graphik stammt aus (Fischman, Leon et al. 1994)

Serruys stellte beispielsweise im Jahre 1994 in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit insgesamt 520 Patienten fest, dass die Restenoserate nach Ballondilatation mit 32% im Vergleich zur Restenoserate nach Stenting (22%) doch deutlich erhöht war. (Serruys, de Jaegere et al. 1994) Auch Fischman et al konnten 1995 das Prinzip des intrakoronaren Stentings unter Beweis stellen. Bei ihren Untersuchungen ergab sich eine Restenoserate von 31,6% nach Stentimplantation vs. einer Restenoserate von 42,1% nach alleiniger Angioplastie. (Fischman, Leon et al. 1994) Siehe dazu auch Abbildung 4.

Im Zuge der weiteren Forschungsarbeiten zur Verbesserung von Stentqualität und- aufbau, etablierte sich im Folgenden zunehmend die Entwicklung und der Gebrauch von Drug-Eluting Stents, welche dem Problem der Restenosierung mittels Freisetzung antiproliferativer Medikamente entgegenwirken sollten. (Butany, Carmichael et al. 2005) Solche antiproliferativen Medikamente, welche das Ziel verfolgen, die Entwicklung einer Neointima einzudämmen bzw. zu verringern sind beispielsweise Sirolimus oder Paclitaxel oder im Falle der später entwickelten Drug-Eluting Stents Everolimus oder Zotarolimus. (Butany, Carmichael et al. 2005, Stefanini and Holmes 2013) In Studien zum direkten Vergleich von Bare Metal Stents mit Drug-Eluting Stents konnte, was die Restenoserate nach Koronarintervention anbelangt wiederholt die Überlegenheit der medikamentenfreisetzenden Implantate nachgewiesen werden. (Morice, Serruys et al. 2002, Kirtane, Gupta et al. 2009) Siehe dazu auch Abbildung 5.

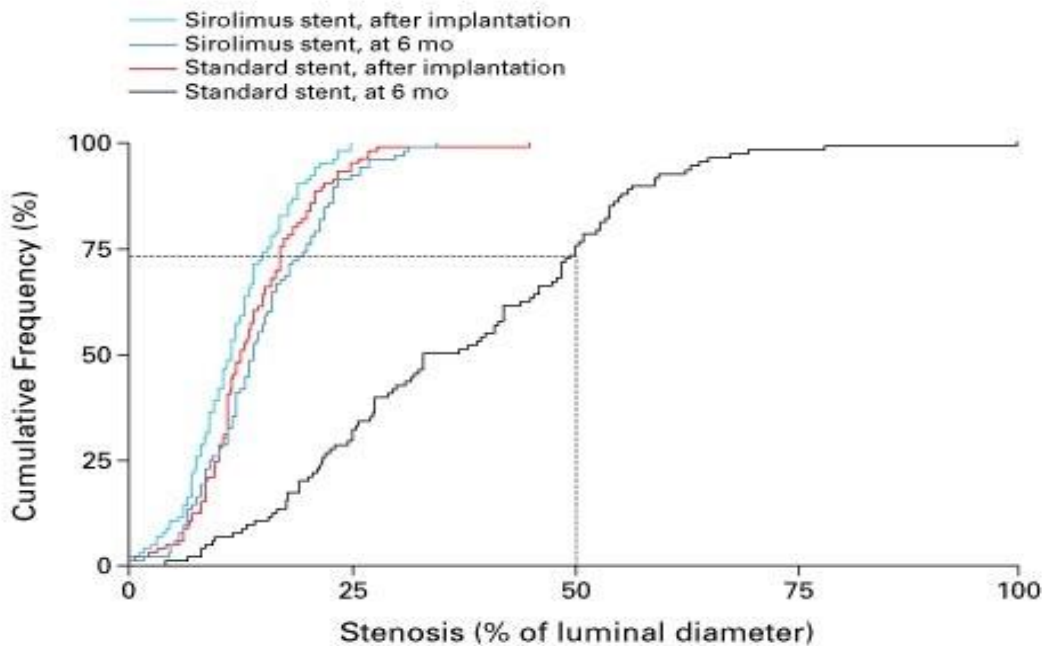


Abbildung 5: Restenoserate nach Implantation von Drug-Eluting vs. Bare Metal Stents.

Graphik zur Veranschaulichung der Restenoserate nach Implantation eines Sirolimus freisetzenden Stents im Vergleich mit der Restenoserate nach Implantation eines Bare Metal Stents. Graphik aus (Morice, Serruys et al. 2002)

Neben weiteren Versuchen, Aufbau, Design und Überzug der Drug-Eluting Stents zu verbessern, sind seit geraumer Zeit auch Implantate im Umlauf, deren Beschichtung aus vollständig bioresorbierbaren Polymeren besteht. (Stefanini, Kalesan et al. 2011, Christiansen, Jensen et al. 2013) Zudem wird an der Entwicklung komplett bioresorbierbarer Stents geforscht, bei denen sich nicht nur die Beschichtung, sondern auch das Stent Gerüst, nach einer bestimmten Zeit auflösen. (Serruys, Garcia-Garcia et al. 2012)

1.4. Stent-Modelle:

Bei einem Stent handelt es sich um ein medizinisches Implantat zum Offenhalten von Gefäßen oder Hohlorganen. Dieses besteht meist aus einer Spiraldrahtprothese in Röhrenform aus Metall oder Kunststofffasern.

Für das intrakoronare Stenting existieren derzeit verschiedene Modelle, die sich einerseits in Bezug auf das verwendete Material, andererseits hinsichtlich der Dicke ihrer Streben voneinander unterscheiden. So sind im Moment Bare Metal Stents, Drug-Eluting Stents sowie bioresorbierbare Implantate im Umlauf, deren Strebendurchmesser jeweils zwischen 50 µm und 140 µm variiert. (Pache, Kastrati et al. 2003, Stefanini, Byrne et al. 2017)

Was die Strebendicke anbelangt, ließ sich im Rahmen verschiedener Studien feststellen, dass die Restenoserate bei Verwendung von Stents mit feinerem Gerüst signifikant niedriger ist. (Pache, Kastrati et al. 2003) Hier lässt sich zur Veranschaulichung etwa die ISAR-STEREO-2 Studie nennen, bei der die Restenoserate bei 17,9% für die Gruppe mit den schmaleren Stent-Streben und im Vergleich dazu bei 31,4% für die Gruppe mit den dickeren Stent-Streben lag. (Pache, Kastrati et al. 2003) Im Folgenden nun Näheres zu den verschiedenen Stent-Modellen und Materialien.

1.3.1. Bare Metal Stents:

Das erste Mal wurde ein Bare Metal Stent im Jahre 1987 von Ulrich Sigwart am menschlichen Herzen eingebaut. (Butany, Carmichael et al. 2005) Dieser sogenannte „Wallstent“ war selbstexpandierend und bestand aus Nitinol. (Butany, Carmichael et al. 2005) Im Laufe der Zeit wurden Materialien und Design der Bare Metal Stents weiterentwickelt. So kamen beispielsweise ballon-expandierbare Kobalt-Chrom-Legierungen, sowie Platin-Chrom-Legierungen auf unterschiedlich dicken Stent-Streben zum Einsatz und wurden im Rahmen klinischer Studien erprobt. (Jorge and Dubois 2015) Im Vergleich zur alleinigen Ballonangioplastie konnte durch Implantation von Bare Metal Stents zunächst eine signifikant niedrigere Restenoserate nachgewiesen werden. (Fischman, Leon et al. 1994, Serruys, de Jaegere et al. 1994) Allerdings war Letztere auch nach Einsatz eines reinen Metallimplantats grundsätzlich noch zu hoch, denn ein Problem bei der Implantation der Bare Metal Stents in die Koronararterien stellten und stellen bis heute die, durch das Metallgerüst verursachten Mikroläsionen in der Gefäßwand dar. Diese Verletzungen sind wiederum ausschlaggebend für eine Proliferation glatter Muskelzellen mit Neointimabildung. (Stefanini, Byrne et al. 2017) nach (Serruys, Kutryk et al. 2006) Durch diesen Mechanismus wird letztendlich ein Großteil der In-Stent-Restenosen ausgelöst, deren Rate nach Implantation von Bare Metal Stents zeitweise bei bis zu 30% lag. (Stefanini, Byrne et al. 2017) Dies gab Anlass zu weiteren Studien und Forschungen und dabei in erster Linie zur Entwicklung der Drug-Eluting-Stents.

1.3.2. Drug-Eluting-Stents:

Der Einsatz von Drug-Eluting Stents nahm seine Anfänge in den frühen 2000er Jahren und die neuen, Medikamente freisetzenden Implantate etablierten sich aufgrund der deutlich geringeren Restenoserate bei ihrer Verwendung, in der Folge schnell zum Standardinstrument in der interventionellen Therapie intrakoronarer Stenosen und Verschlüsse. (Morice, Serruys et al. 2002, Kirtane, Gupta et al. 2009) Drug-Eluting-Stents bestehen grob aus drei Komponenten: Einem Stent-Gerüst aus Metall, einer Polymerbeschichtung auf diesem Stentgerüst sowie einem darin enthaltenen antiproliferativen Medikament. (Stefanini, Byrne et al. 2017) Die Drug-Eluting-Stents bieten im Vergleich mit den Bare Metal Stents eine ähnliche Stabilität und sondern gleichzeitig Substanzen ab, die die Zellvermehrung und Neointimabildung hemmen. (Stefanini and Holmes 2013) Solche Substanzen sind beispielsweise Sirolimus oder Paclitaxel oder bei Drug-Eluting Stents der neuen Generation auch Everolimus und Zotarolimus. (Butany, Carmichael et al. 2005) Die verschiedenen Drug-Eluting-Stents sind in mehreren Studien mit den Bare Metal Stents sowie auch untereinander verglichen worden. (Stettler, Wandel et al. 2007) Aus einer Metaanalyse von 38 dieser Studien im Jahr 2007 lässt sich schließen, dass die Restenoserate bei der Verwendung von Drug-Eluting-Stents sowohl der Sirolimus als auch der Paclitaxel Gruppe geringer ist, als nach Einbau von Bare Metal Stents. Was das grundsätzliche Mortalitätsrisiko nach Stenteinbau anbelangt, ergeben sich beim Gebrauch von Drug-Eluting-Stents allerdings ähnliche Zahlen wie beim Einsatz von Bare-Metal-Stents. (Stettler, Wandel et al. 2007) Ein Nachteil bei der Verwendung von Drug-Eluting-Stents ist jedoch die hier, bedingt durch die supprimierte Neointimabildung verhältnismäßig langsame Ausheilung des intervenierten Gefäßes. (Stefanini and Holmes 2013) Die verzögerte Gefäßausheilung nach Implantation von Drug-Eluting-Stents ist in Autopsie-Studien genauer untersucht worden und lässt sich durch verschiedene Charakteristika näher umschreiben. Dazu gehören persistierende Fibrin-Ablagerungen, eine verspätete Reendothelialisierung, eine chronische Entzündung sowie eine Plättchenaktivierung. (Byrne, Joner et al. 2009) In erster Linie durch den zuletzt

genannten Mechanismus erhöht sich das Risiko einer, vor allem spät im Verlauf auftretenden Stent-Thrombose. Einer Stent-Thrombose kann durch die routinemäßige Gabe einer dualen Plättchenhemmung, bestehend aus Aspirin in Kombination mit einem ADP-Rezeptor-Inhibitor vorgebeugt werden.(Camenzind, Steg et al. 2007, Grines, Bonow et al. 2007)

Beim Gebrauch von Drug-Eluting Stents gibt es verschiedene Faktoren, die sich auf die Gefäßheilung und damit auch auf das Risiko, eine Stent-Thrombose zu entwickeln auswirken. Dies sind zum einen patientenspezifische Charakteristika und die Morphologie der Läsionsstelle. Zum anderen sind das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Gefäßregeneration auch vom eingebauten Implantat abhängig und unterscheiden sich nochmals je nach Typ des verwendeten Drug-Eluting Stent.(Byrne, Joner et al. 2009) Hinsichtlich des Stent-Typs spielt in Bezug auf die Gefäßheilung neben dem freigesetzten Medikament an sich, vor allem die unterschiedlich zusammengesetzte Polymerbeschichtung des jeweiligen Implantats sowie eine dagegen gerichtete Entzündungsreaktion eine Rolle.(Byrne, Joner et al. 2009) An der Beschaffenheit und besonders an der Biokompatibilität der Polymerbeschichtung wurde und wird aus diesem Grund intensiv geforscht. Im Zuge dessen kam es auch zur Entwicklung vollständig bioresorbierbarer Stent-Beschichtungen.(Stefanini, Kalesan et al. 2011, Christiansen, Jensen et al. 2013) Diese Polymere setzen zunächst antiproliferative Medikamente frei und zerfallen dann nach und nach innerhalb einiger Monate in organische Monomere, Wasser und Kohlendioxid.(Christiansen, Jensen et al. 2013) Diese Einzelbestandteile werden dann vom Körper resorbiert.(Byrne, Joner et al. 2009) Aufgrund der positiven Ergebnisse unter Verwendung der Implantate mit bioresorbierbarer Beschichtung, wird seit geraumer Zeit auch an der Herstellung vollständig bioresorbierbarer Stents gearbeitet, deren Gerüst sich genau wie die Stent-Beschichtung nach und nach in seine einzelnen Komponenten auflöst.(Serruys, Garcia-Garcia et al. 2012)

1.3.3. Bioresorbierbare Stents:

Bioresorbierbare Stents wurden initial aus der Hoffnung heraus entwickelt, man könne durch ihr System den langfristigen Nachteilen der Verwendung von persistierenden Drug-Eluting Stents, wie einer verzögerter Gefäßausheilung sowie der Entstehung von Stent-Thrombosen entgegenwirken.(Onuma and Serruys 2011, Serruys, Garcia-Garcia et al. 2012) Die zugrundeliegende Annahme war, dass durch die allmähliche Resorption der Stent Bestandteile potentielle Trigger einer Thrombose wie freiliegende Stent-Streben oder im Gefäßlumen verbleibende Polymerbestandteile nach und nach verschwinden.(Onuma and Serruys 2011, Serruys, Garcia-Garcia et al. 2012)

Die Verwendung bioresorbierbarer Stents verfolgt demnach das Ziel, kurzfristig die Vorteile der bleibenden Drug-Eluting-Stents, d.h. Stabilität und die Freisetzung antiproliferativer Medikamente zu bieten und gleichzeitig die langfristigen möglicherweise negativen Konsequenzen ihrer Implantation zu umgehen.(Serruys, Garcia-Garcia et al. 2012)

Ein weiterer Grund für die Forschung an bioresorbierbaren Stents war, dass man sich durch ihr allmähliches Verschwinden bessere Voraussetzungen für eine eventuell später nötige operative Revaskularisierung mit Bypässen erwartete. Eine solche ist nach Implantation von persistierenden Metall Stents erschwert.(Serruys, Ormiston et al. 2009, Onuma and Serruys 2011) Zudem wurde natürlich im Zuge der Entwicklung bioresorbierbarer Stents auf die weitere Reduktion der Restenoserate, sowie die Wiederherstellung einer normalen Vasomotorik hingearbeitet.(Serruys, Ormiston et al. 2009, Onuma and Serruys 2011)

Eine der ersten Studien mit bioresorbierbaren Stents am Menschen wurden 1999 in Rotterdam mit dem Igaki-Tamai Stent durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen Stent

aus Polylactid, einer Milchsäureverbindung, die sich nach einer Weile im Gefäß auflöst. Es wurden mehre Follow-Up Untersuchungen mittels Angiographie und OCT durchgeführt, zuletzt 10 Jahre nach Stentimplantation. Hier waren eine komplette Resorption der Stent Bestandteile, sowie eine Wiederherstellung der normalen Vasomotion ersichtlich.(Onuma, Garg et al. 2009) Insgesamt war die Restenoserate im 6-Monats-Follow-Up nach Verwendung des Igaki-Tamai Stent vergleichbar mit der Restenoserate nach Einbau eines Bare-Metal-Stent.(Onuma, Garg et al. 2009)

Parallel dazu wurden die ersten Studien mit dem bioresorbierbaren, Everolimus freisetzenden Absorb Stent durchgeführt, welche klinisch und angiographisch ebenfalls vielversprechende Ergebnisse lieferten.(Serruys, Ormiston et al. 2009) Der Absorb Stent besteht aus einem bioresorbierbaren Polylactid-Gerüst mit einer Everolimus enthaltenden und ebenfalls aus Polylactid bestehenden Beschichtung.(Serruys, Ormiston et al. 2009) Serruys et al führten beispielsweise 2009 eine prospektive Studie mit 30 Patienten zum Einsatz des Absorb Stents durch. Im klinischen Follow-Up über 2 Jahre konnten sie nach Implantation des Absorb Stents nur einen einzelnen wirklich ernsten Zwischenfall in Form eines Myokardinfarktes dokumentieren.(Serruys, Ormiston et al. 2009) Stent-Thrombosen traten nach Implantation des Absorb Stents in der genannten Studie nicht auf. Im Zuge der angiographischen Follow-Up Untersuchungen wurde sowohl 6 Monate, als auch 2 Jahre nach Stentimplantation ein mittlerer Stenosedurchmesser von 27% an der intervenierten Stelle ausgemessen. Restenosen waren zwar temporär aufgetreten, aber im weiteren Verlauf wieder regredient gewesen.(Serruys, Ormiston et al. 2009)

Im Rahmen der Studie wurden zudem nach 6 Monaten und nach 2 Jahren intravaskuläre Ultraschall- und OCT-Untersuchungen der intervenierten Gefäßsegmente durchgeführt. Hier zeigte sich eine vollständige Ausheilung der Gefäßwand innerhalb von 2 Jahren, sowie eine komplette Integration und Bioresorption der Stent Bestandteile in das Endothel. (Siehe dazu auch Abbildung 6) Auch eine physiologische Vasomotion konnte weitestgehend wiederhergestellt werden. Dies wurde durch Testungen mit Methylergometrin und Acetylcholin festgestellt.(Serruys, Ormiston et al. 2009)

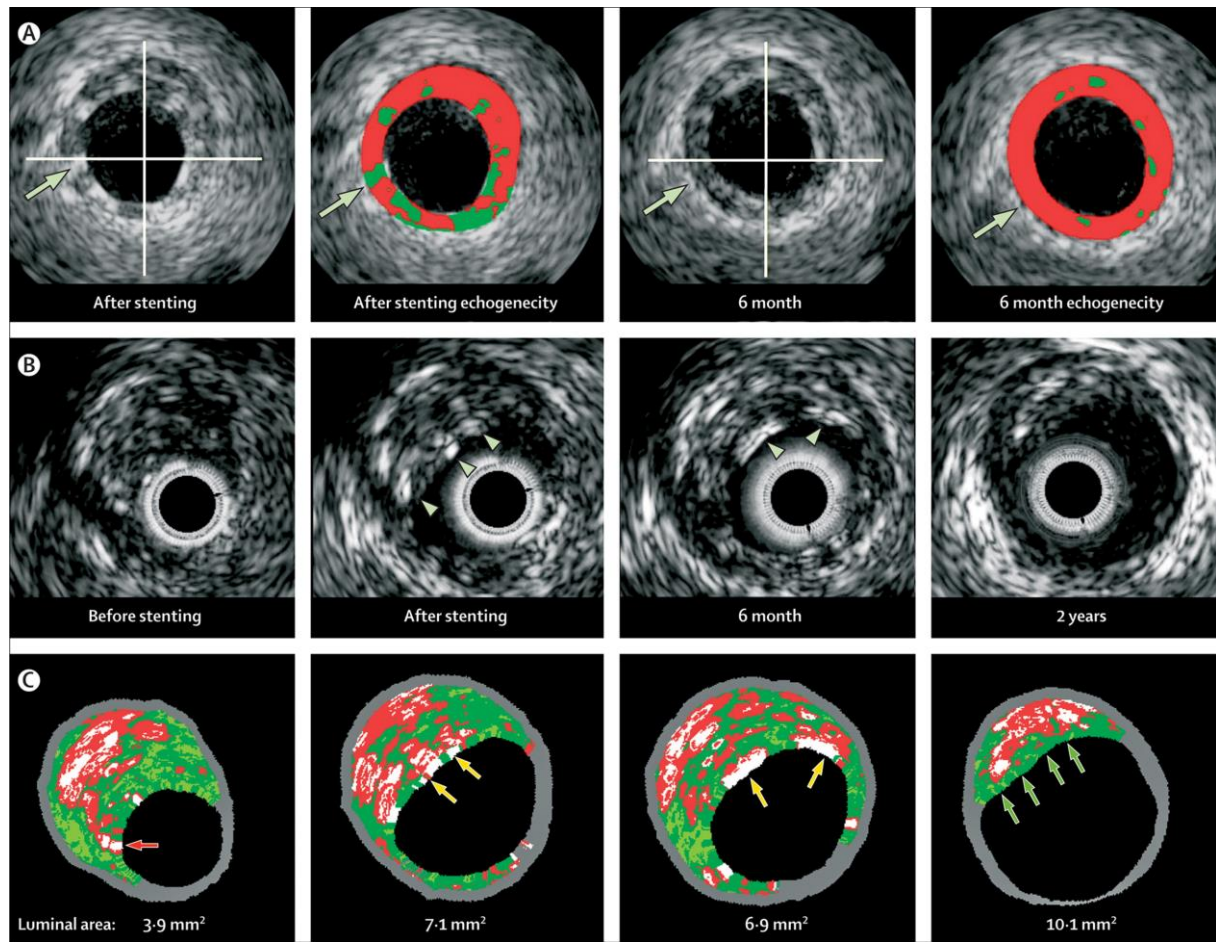


Abbildung 6: Intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen nach Implantation des bioresorbierbaren Absorb Stents. Zeile A: Echogenitätsanalyse eines Gefäßsegments unmittelbar nach Stentimplantation sowie im 6-Monats-Follow-Up, rot : hypoechogenes Gewebe, grün: hyperechogenes Gewebe, die eingezeichneten Pfeile deuten auf Stent-Streben, Zeile B: Ergebnisse intravaskulärer Ultraschalluntersuchungen, vor und nach Stenteinbau, sowie im 6-Monats und 2-Jahres-Follow-Up, die eingezeichneten Pfeile deuten auf Stent-Streben, Zeile C: Intravaskulärer Ultraschall mit Darstellung eines arteriosklerotischen, nekrotischen Plaque vor Stentimplantation und im Follow-Up. Auf dem zweiten Bild der Serie ist eine Vergrößerung des Gefäßlumens durch den Stenteinbau zu erkennen, die dritte Darstellung zeigt wiederum eine Reduktion des Lumendurchmessers im 6 Monats Follow-Up. Auf dem zweiten und dritten Bild der Zeile C sind die noch sichtbaren Stent-Streben jeweils mit gelben Pfeilen gekennzeichnet. Das letzte Bild der Serie zeigt eine Resorption der Stent-Streben, eine Lumenvergrößerung sowie eine partielle Plaque-Resorption. Abbildung aus (Serruys, Ormiston et al. 2009)

1.5. Komplikationen nach Koronarangiographie und Stentimplantation:

Wie jeder invasive Eingriff, birgt auch die Perkutane Koronarintervention einige patienten- und untersuchungsbezogene mögliche Komplikationen, auf die im Folgenden eingegangen werden soll. Das Ausmaß des Risikos für kardiale und nicht-kardiale Ereignisse ist unter anderem maßgeblich abhängig von den Vorerkrankungen des jeweiligen Patienten. Eine besonders große Rolle spielen dabei zunächst eine Arteriosklerose an den Koronarien, eine Herzinsuffizienz und vorangegangene Myokardinfarkte sowie ein grundsätzlich erhöhtes Blutungsrisiko. (Tavakol, Ashraf et al. 2012) Weiterhin entscheidend sind allgemeinere

Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Übergewicht oder Niereninsuffizienz.(Tavakol, Ashraf et al. 2012) Im Ganzen treten wirklich relevante Komplikationen im Rahmen einer PCI relativ selten auf, sie bleiben auf weniger als 2% der Fälle beschränkt und das Mortalitätsrisiko liegt bei weniger als 0,08%. Demzufolge kann eine Koronarangiographie in der Regel auch bei kritisch kranken Patienten ohne allzu große Bedenken durchgeführt werden.

Nichtsdestotrotz ist im Vorhinein stets eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich.(Tavakol, Ashraf et al. 2012)

1.5.1.Allgemeine Risiken einer Koronarangiographie:

Eine mögliche Komplikation einer Katheterintervention ist die allergische Reaktion auf das verwendete Lokalanästhetikum oder noch häufiger auf das im Rahmen der Untersuchung injizierte Kontrastmittel. Darauf sollte ein besonderes Augenmerk gelegt werden, wenn der betroffene Patient bereits durch anaphylaktische Reaktionen bei Verwendung von Kontrastmittel aufgefallen ist oder bekannterweise zu atopischen Beschwerden oder Asthma neigt.(Tavakol, Ashraf et al. 2012)

Auch zu beobachten ist in 3,3–16,5 % der Interventionen eine durch Kontrastmittel induzierte Nephropathie. Diese ist gekennzeichnet durch einen Anstieg des Serum-Kreatinins um mehr als 0,5 mg/dl oder um mehr als 25% des Ausgangswerts und kann im Endeffekt mit bleibenden Einschränkungen der Nierenfunktion sowie der Notwendigkeit einer Hämodialyse einhergehen.(Gami and Garovic 2004)

Ein weiteres gefürchtetes Problem von Koronarangiographien sind Verletzungen oder Komplikationen an der Stelle des Gefäßzugangs, dabei insbesondere die Ausbildung von Hämatomen und Pseudoaneurysmata.(Tavakol, Ashraf et al. 2012)

Herzrhythmusstörungen sind gleichfalls keine seltenen Zwischenfälle während einer Katheterintervention am Herzen. Bradykardien treten dabei meist infolge einer nicht ganz isoosmolaren Kontrastmittelzusammensetzung auf, können aber auch Frühzeichen ernsterer Zwischenfälle wie beispielsweise einer Perforation oder einer Perikardtamponade sein.(Tavakol, Ashraf et al. 2012) Tachykardien sowohl supraventrikulärer als auch ventrikulärer Art sind hingegen eher Folge einer Irritation von Vorhof und Ventrikelmyokard und in der Mehrzahl der Fälle selbstlimitierend, es muss nur eingegriffen werden, wenn sie länger andauernd oder hämodynamisch relevant sind.(Tavakol, Ashraf et al. 2012)

Wirklich ernste Komplikationen einer Katheterintervention, wie etwa Tod, Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Schädigungen sind selten. Die Mortalität der Koronarangiographie liegt im Endeffekt bei weit unter 0% das Risiko wird allerdings erhöht durch beeinträchtigende Faktoren wie beispielsweise das Vorliegen einer Mehrgefäßerkrankung, einer Läsion des linken Hauptstamms sowie einer chronischen Herzinsuffizienz.(Johnson, Lozner et al. 1989, Tavakol, Ashraf et al. 2012) Myokardinfarkte treten in 0,05% der Interventionen auf, die Gefahr dafür ist allerdings variabel in Abhängigkeit von der Ausdehnung der KHK auf eines oder mehrere Herzkranzgefäße.(Johnson, Lozner et al. 1989, Tavakol, Ashraf et al. 2012)

1.5.2.Spezielle Risiken bei Koronarangiographien mit Stentimplantation: In-Stent Restenose:

Insgesamt haben sich die langfristigen Resultate der perkutanen Koronarintervention durch die zusätzliche Etablierung der Stentimplantation nach Ballondilatation der Koronarien verbessert.(Fischman, Leon et al. 1994, Serruys, de Jaegere et al. 1994) Ein großes Problem und die Hauptursache für Komplikationen nach PCI stellt jedoch auch bei ergänzender Verwendung von Koronarstents, das Auftreten von postinterventionellen Restenosen dar, wenngleich diese im Vergleich zur alleinigen Ballonangioplastie bereits deutlich seltener vorkommen.(Fischman, Leon et al. 1994, Serruys, de Jaegere et al. 1994)

Insgesamt spielen in der Pathophysiologie von In-Stent Restenosen verschiedene Komponenten und Einflussfaktoren eine Rolle, darunter auch die natürlichen elastischen Rückstellkräfte der Arterien, sowie das Phänomen des negativen arteriellen Remodelings, d.h. einer Abnahme der Gefäßfläche insgesamt.(Wong and Chan 2004) Auslöser für die Entwicklung von Restenosen nach Einsatz von Bare-Metal Stents ist jedoch in erster Linie eine durch Mikroläsionen in der Gefäßwand getriggerte, überschießende Neointimabildung durch Proliferation glatter Muskelzellen.(Stefanini, Byrne et al. 2017) (Wong and Chan 2004, Serruys, Kutryk et al. 2006) Die glatten Muskelzellen befinden sich eigentlich in der Media der Gefäßwand, können jedoch nach Aktivierung in das Gefäßlumen einwandern und sich dort vermehren. Dies führt dann zu einer allmählichen Stenosierung der betroffenen Koronararterie.(Wong and Chan 2004)

Es gibt verschiedene Prädiktoren für das Auftreten von In-Stent Restenosen, darunter sowohl patienten- als auch läsionsspezifische oder prozedurale Faktoren. Am meisten ins Gewicht fallen hier erwiesenermaßen das Vorliegen eines Diabetes Mellitus beim Patienten sowie periprozedural die Implantation mehrerer Stents und ein geringer postinterventioneller Durchmesser des Gefäßlumens.(Kastrati, Schomig et al. 1997)

Klinisch präsentieren sich die Patienten bei Vorliegen einer In-Stent Restenose meist mit einer insgesamt progressiven, rezidivierenden Angina Pectoris Symptomatik, die In-Stent Restenose kann jedoch auch als Myokardinfarkt in akuterer Form manifest werden. Im Falle der Implantation eines Drug-Eluting Stents treten In-Stent Restenosen meist nach 3 bis 12 Monaten auf, bei Verwendung von Bare-Metal Stents nach durchschnittlich 6 Monaten.(Alraies, Darmoch et al. 2017)

Es existieren derzeit verschiedene Herangehensweisen an die Behandlung der In-Stent-Restenosen. Eine der am frühesten und längsten erprobten Behandlungsweisen ist die Ballon-Angioplastie, im Rahmen derer das bereits vorhandene Stent Gerüst durch die Balloninflation wieder aufgedehnt, und so das neointimale Gewebe sowohl in longitudinaler als auch in axialer Richtung innerhalb der Gefäßwand weiterverschoben wird. Gefahren bei der Ballondilatation von In-Stent Restenosen sind einerseits die dabei mögliche Verletzung von an das Stent Gerüst angrenzenden Gefäßregionen, andererseits die Wiederverengung des stenosierten Segments bereits Minuten nach der initialen Angioplastie, das heißt das Auftreten einer im Endeffekt rekurrenten In-Stent Restenose.(Alraies, Darmoch et al. 2017) Weiterhin ist es möglich, eine intravaskuläre Brachytherapie zur Reduktion der neointimalen Proliferation innerhalb des Stents einzusetzen oder alternativ eine Excimer-Laser Angioplastie anzuwenden. Letztere produziert monochromatisches Licht, durch dessen Einwirkung letztendlich eine Plaque-Ruptur herbeigeführt, und so die neointimale Hyperplasie eingedämmt werden kann.(Alraies, Darmoch et al. 2017)

In Metaanalysen zu den verschiedenen Behandlungsstrategien der In-Stent Restenosen, haben sich jedoch eine Angioplastie mit Drug-Eluting Ballons, sowie der zusätzliche Einsatz von Drug-Eluting Stents im stenosierten Segment, als die vergleichsweise geeignetsten Herangehensweisen an die Problematik erwiesen.(Lee, Park et al. 2015, Alraies, Darmoch et al. 2017)

Im Endeffekt besagen die aktuellen Therapierichtlinien hinsichtlich der Behandlung von In-Stent Restenosen, dass beim primären Auftreten einer In-Stent Restenose nach PCI einer Koronararterie, falls möglich zunächst eine Brachytherapie der Läsionsstelle angezeigt ist. Letztere Behandlungsempfehlung gilt grundsätzlich auch bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko bzw. der Notwendigkeit einer Unterbrechung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung.(Alraies, Darmoch et al. 2017)

Eine erneute, zusätzliche Stentimplantation sollte beim erstmaligen Auftreten einer In-Stent Restenose zunächst vermieden werden, da das damit einhergehende Vorhandensein einer doppelten Metallschicht in der Gefäßwand wiederum neue und weitere Komplikationen mit sich bringen könnte.(Alraies, Darmoch et al. 2017) Beim rekurrenten Auftreten einer In-Stent Restenose ist allerdings eine Intervention mittels Dilatation durch einen medikamentenfreisetztenden Ballon oder auch das Einbringen eines Drug-Eluting Stents in das betroffene arterielle Segment indiziert.(Alraies, Darmoch et al. 2017)

1.5.3. Spezielle Risiken bei Koronarangiographien mit Stentimplantation: Stent-Thrombose:

Insgesamt gibt es verschiedene Prädiktoren und Faktoren, die mit dem erhöhten Risiko einer Stent-Thrombose nach PCI einhergehen. Dazu zählen nicht zuletzt auch klinische Kriterien, wie beispielsweise die Vorstellung des Patienten mit akutem Koronarsyndrom vor Stentimplantation. In diesem Fall ist das Risiko einer Stent-Thrombose im weiteren Verlauf erwiesenermaßen höher als bei Erstpräsentation mit stabiler Angina Pectoris.(Daemen, Wenaweser et al. 2007, Kukreja, Onuma et al. 2009)

Auch verschiedene mechanische prä- und postinterventionelle, intravaskuläre Gegebenheiten bringen ein vergleichsweise erhöhtes Thromboserisiko mit sich.(Cheneau, Leborgne et al. 2003) Dazu gehören beispielsweise eine geringe Kalzifizierung im Stent-Areal präinterventionell sowie ein vergleichsweise kleiner postinterventioneller Lumendurchmesser im Zielbereich. Weitere prädestinierende mechanische Faktoren für eine Stentthrombose sind Dissektionen oder der Vorfall von Gewebe um das eingesetzte Implantat herum.(Cheneau, Leborgne et al. 2003, Kukreja, Onuma et al. 2009)

Im Falle einer Verwendung von Drug-Eluting-Stents, tragen weiterhin die durch Medikamente supprimierte Neointimabildung und verzögerte Ausheilung der Gefäßwand, zur Erhöhung des Stentthromboserisikos bei.(Stefanini and Holmes 2013)

Klinisch präsentieren sich Patienten bei Vorliegen einer akuten Stent-Thrombose typischerweise mit Brustschmerzen und ischämischen Anzeichen in den EKG-Ableitungen über der Läsionsstelle.(Claessen, Henriques et al. 2014) Die letztendliche Diagnose erfolgt angiographisch. Hier manifestiert sich der Thrombus als Kontrastmittelaussparung im Gefäßlumen.(Claessen, Henriques et al. 2014) Siehe dazu auch Abbildung 7.

Man unterscheidet zwischen früh und spät im Verlauf auftretenden Stent-Thrombosen. Frühe Stent-Thrombosen treten definitionsgemäß im Zeitraum von bis zu 30 Tagen nach Einsatz des Implantats auf. Sie sind meist durch suboptimale postinterventionelle Ergebnisse der initialen PCI bedingt.(Claessen, Henriques et al. 2014)

Späte Stent-Thrombosen treten definitionsgemäß mehr als 30 Tage nach der Implantation des Stents auf. Sie sind in der Mehrzahl der Fälle Folge einer verzögerten Reendothelialisierung bzw. einer Inflammation der Gefäßwand.(Claessen, Henriques et al. 2014) Da Drug-Eluting Stents gezielt die Neointimabildung eindämmen, ist das Risiko für späte Stent-Thrombosen hier also vergleichsweise erhöht.(Daemen, Wenaweser et al. 2007, Kukreja, Onuma et al. 2009, Stefanini and Holmes 2013)

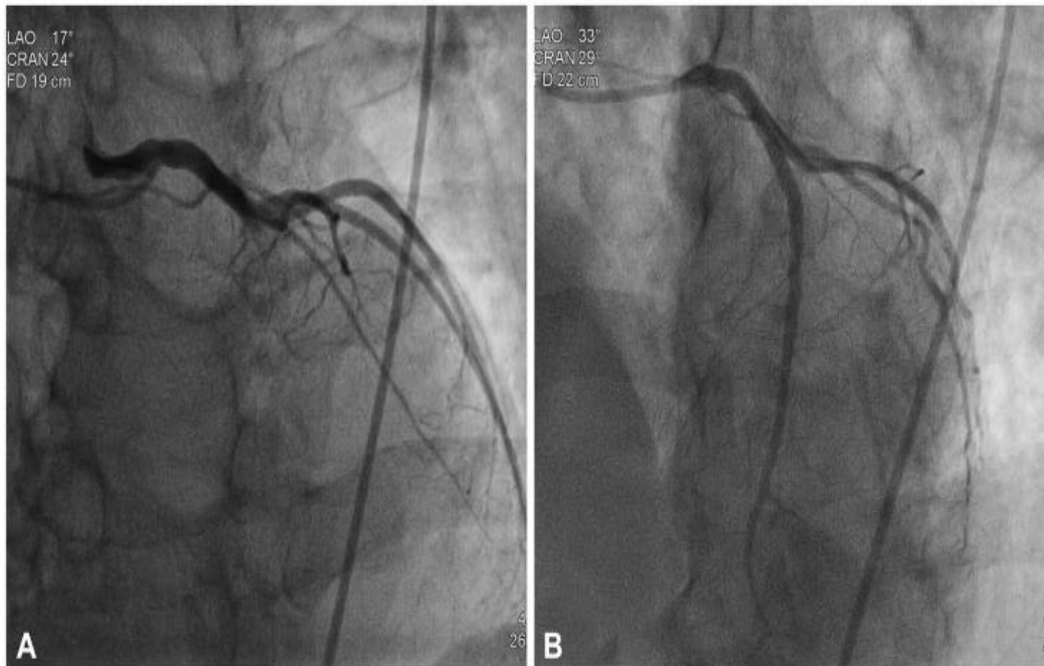


Abbildung 7: Prä- und postinterventionelle Angiographie bei Stent-Thrombose der LAD.

Angiographie der linken Koronararterie. A: Stent-Thrombose, die die LAD komplett verschließt, B: Angiographisches Resultat nach Implantation eines neuen Drug-Eluting Stent, komplette Reperfusion der LAD. Abbildung aus (Min and Kang 2013)

Mittels adäquater Pharmakoprävention kann das Risiko für das Auftreten einer Stent-Thrombose inzwischen relativ effizient begrenzt werden. Im Laufe der Zeit hat sich für die Thrombozytenaggregationshemmung eine Kombinationsbehandlung mit Aspirin und einem Thienopyridin zum Standard etabliert. (Leon, Baim et al. 1998, Claessen, Henriques et al. 2014)

Für die Dauer der Pharmakoprävention von Stent-Thrombosen nach ACS haben internationale Leitlinien eine Zeitspanne von insgesamt 12 Monaten für die Gabe einer dualen Plättcheninhibition festgelegt. (Levine, Bates et al. 2011) In diesem Fall sind für die Implantation von Bare-Metal Stents und Drug-Eluting Stents dieselben zeitlichen Richtlinien geltend. (Levine, Bates et al. 2011)

Davon abgrenzen muss man die empfohlene Pharmakoprävention nach Stent-Implantation aufgrund von chronischer koronarer Herzkrankheit. In diesem Fall ist nach Einsetzen eines Bare-Metal-Stents eine duale Plättchenhemmung über einen Monat indiziert, während die Medikamentengabe nach Verwendung eines Drug-Eluting-Stents über 6 Monate hin erfolgen sollte. (Windecker, Kolh et al. 2014)

Im Falle des tatsächlichen Auftretens einer Stent-Thrombose sollte so schnell wie möglich eine notfallmäßige perkutane Koronarintervention erfolgen. Im Rahmen dieses Verfahrens ist eine Thrombus-Aspiration und damit einhergehend eine Wiederherstellung des eingeschränkten koronaren Blutflusses vorgesehen. Eine neue, zusätzliche Stent-Implantation muss nicht erfolgen. Diese wird in den Leitlinien lediglich bei gefährlichen, residuellen Dissektionen der Arterienwand empfohlen. (Claessen, Henriques et al. 2014)

2.Methoden:

2.1.Hintergrund:

In den letzten Dekaden hat sich die Verwendung von Drug-Eluting Stents zum Standard in der interventionellen Therapie von Koronararterienstenosen etabliert.(Windecker, Kolh et al. 2014) Die in den Implantaten verwendeten Medikamente, Polymere und das Stent Design sind seit Jahren Bestandteil der klinischen Forschung und haben große Fortschritte in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit erbracht.(Kwon, Ahn et al. 2017) Der durchschlagende Erfolg der Therapie mit Drug-Eluting Stents liegt vor allem an der, durch die freigesetzten Substanzen supprimierten Neointimabildung im Gefäß und der dadurch hohen antirestenotischen Wirkung.(Stefanini and Holmes 2013) Ein Nachteil dieser unterdrückten Gewebsproliferation ist allerdings die dadurch verzögerte Ausheilung des beschädigten Gefäßes und das infolgedessen erhöhte Risiko einer spät auftretenden Stent-Thrombose bzw. einer Neoatherombildung innerhalb des Stents.(Stefanini and Holmes 2013) Weiterhin geht die verzögerte Regeneration der Gefäßwand möglicherweise einher mit einer Entzündungsreaktion gegen die im Gefäß verbleibenden Stent-Bestandteile bzw. deren Polymerbeschichtung.(Byrne, Joner et al. 2009, Pavasini, Serenelli et al. 2017) Als ein ernst zu nehmendes Problem bei der Verwendung von Drug- Eluting Stents hat sich außerdem im Laufe der Zeit eine Einschränkung hinsichtlich der normalen Anatomie und Physiologie der Gefäßwand gezeigt. Diese manifestiert sich vor allem in Form einer verhältnismäßig starken Vasokonstriktion infolge verschiedener Stimuli, wie beispielsweise der Ausschüttung von Acetylcholin.(Hofma, van der Giessen et al. 2006, Pavasini, Serenelli et al. 2017) Hofma et al zeigten beispielsweise in einer vergleichenden angiographischen Studie mit 12 Patienten, dass die Vasokonstriktion infolge einer Acetylcholingabe in einem Gefäß mit Drug-Eluting Stent relativ ausgeprägt in Erscheinung trat, während sie in einem Gefäß mit Bare-Metal Stent vernachlässigbar gering war.(Hofma, van der Giessen et al. 2006) Die Ergebnisse lagen bei einer Konstriktion von 32% bei Drug-Eluting Stents vs. 2% bei Bare-Metal Stents.(Hofma, van der Giessen et al. 2006)

Um den Schwächen der Drug-Eluting Stents entgegenzuwirken, wird zum einen versucht, den Aufbau und die Zusammensetzung der Implantate weiter zu verbessern, zum anderen wird seit geraumer Zeit an der Entwicklung bioresorbierbarer intrakoronarer Implantate geforscht. Diese, sich im Endeffekt selbstauflösenden Stents setzen über etwa ein Jahr ähnliche Medikamente frei wie konventionelle Drug-Eluting Stents und sorgen während dieser Phase gleichermaßen für mechanische Stabilität. Im Anschluss daran folgt eine, über mehrere Jahre andauernde Phase der kompletten Bioresorption des Implantates.(Ellis, Kereiakes et al. 2015) Mit der Einführung des Systems der bioresorbierbaren Stents erhoffte man sich in erster Linie eine Reduktion der Stentthrombose rate und damit einhergehend die verminderte Dauer einer notwendigen dualen, antithrombozytären Therapie. Dies würde auch die Anzahl der auftretenden Blutungskomplikationen nach PCI verringern.(Onuma and Serruys 2011, Serruys, Garcia-Garcia et al. 2012) Weiterhin wird durch das allmähliche Verschwinden des starren Stent-Gerüsts aus dem Gefäßlumen die Wiederherstellung einer normalen Gefäßphysiologie und Vasomotorik angestrebt, sowie versucht, Entzündungs- und Wachstumsreaktionen gegen persistierende Stent Streben und Polymere einzudämmen.(Byrne, Joner et al. 2009, Onuma and Serruys 2011)

Als Nachteil der im Gefäß verbleibenden Stent-Gerüste, hat sich im Laufe der Zeit zudem eine erschwerte mögliche Reintervention durch PCI einerseits und Bypass-Operation andererseits gezeigt. Im Falle einer sukzessiven Bioresorption des Implantats wären bei der

Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs am Herzen zumindest keine mechanischen Hindernisse mehr vorhanden.(Serruys, Ormiston et al. 2009, Onuma and Serruys 2011) Auch eine Untersuchung mittels CT- bzw. Magnetresonanztomographie ist beim Vorhandensein von Metallimplantaten nur erschwert durchzuführen und zu interpretieren, während bei den selbstauflösenden Polylactidgerüsten der Absorb Stents keine diagnostischen Einschränkungen bestehen.(Onuma and Serruys 2011)

Die sich aktuell im Umlauf befindenden bioresorbierbaren Stents bestehen entweder aus selbstauflösenden Polymeren oder derartigen Metalllegierungen, die sich nach und nach zersetzen und anschließend vom Organismus aufgenommen werden.(Onuma and Serruys 2011, Pavasini, Serenelli et al. 2017) Die verfügbaren Polymere unterscheiden sich untereinander hinsichtlich verschiedener Gesichtspunkte, wie ihrer chemischen und mechanischen Eigenschaften sowie damit einhergehend auch ihrer Bioresorptionszeiten.(Onuma and Serruys 2011) Das am häufigsten verwendete Polymer besteht aus Polymilchsäuren und eignet sich aus verschiedenen Gründen gut für die Herstellung bioresorbierbarer Stents. Zum einen enthält es elastische Komponenten, die zumindest temporär für radiale und Torsions- Steifigkeit und Stabilität im Gefäß sorgen.(Onuma and Serruys 2011) Zum anderen gewährleistet es von sich aus auch ein hohes Maß an Widerstandsfähigkeit, was die Intaktheit des Stents an sich betrifft und sorgt dafür, dass das Implantat nach Möglichkeit in seinem vorgesehenen Dehnungszustand verbleibt und nicht wieder in sich zusammenfällt.(Onuma and Serruys 2011)

Bei Poly-L-Lactide handelt es sich um eine Semikristallin Polymer. Dies besagt im Endeffekt, dass es sich aus Kristallin Lamellen zusammensetzt, welche durch amorphe Zwischenbestandteile miteinander verbunden werden.(Onuma and Serruys 2011) Siehe dazu auch Abbildung 8.

Insgesamt setzt sich der Funktionszyklus bioresorbierbarer Stents aus drei Phasen zusammen, die da wären Revaskularisierung, Gefäßausheilung und Resorption.(Oberhauser, Hossainy et al. 2009) In der Revaskularisierungsperiode soll zunächst eine adäquate Durchblutung des Zielgebiets wiederhergestellt werden, die dafür erforderlichen Stent Eigenschaften sind zwar zeitlich limitierte aber dennoch zuverlässige radiale Stabilität und Festigkeit. Zudem sollte das Stent-Material fähig sein, in diesem Zeitraum eine ausreichende Medikamentenfreisetzung an das umliegende Gewebe sicherzustellen.(Oberhauser, Hossainy et al. 2009) In der zweiten Phase, der Gefäßausheilung, zersetzt sich das Implantat allmählich in diskontinuierliche Fragmente. In diesem Stadium wird auch sukzessive wieder eine normale Vasomotion, also die Fähigkeit zur physiologischen Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation hergestellt.(Oberhauser, Hossainy et al. 2009) In der letzten Phase, der Resorption, erfüllt der Stent im Grunde keine aktive Rolle mehr, sondern sein Material wird nur noch auf möglichst schonende Weise vom Körper aufgenommen und abgebaut.(Oberhauser, Hossainy et al. 2009)

Der Prozess der Biodegradation kann im Falle der Polylactide in den bioresorbierbaren Stents chemisch zusammenfassend durch eine Hydrolyseraktion beschrieben werden.(Onuma and Serruys 2011) Siehe dazu auch Abbildung 8.

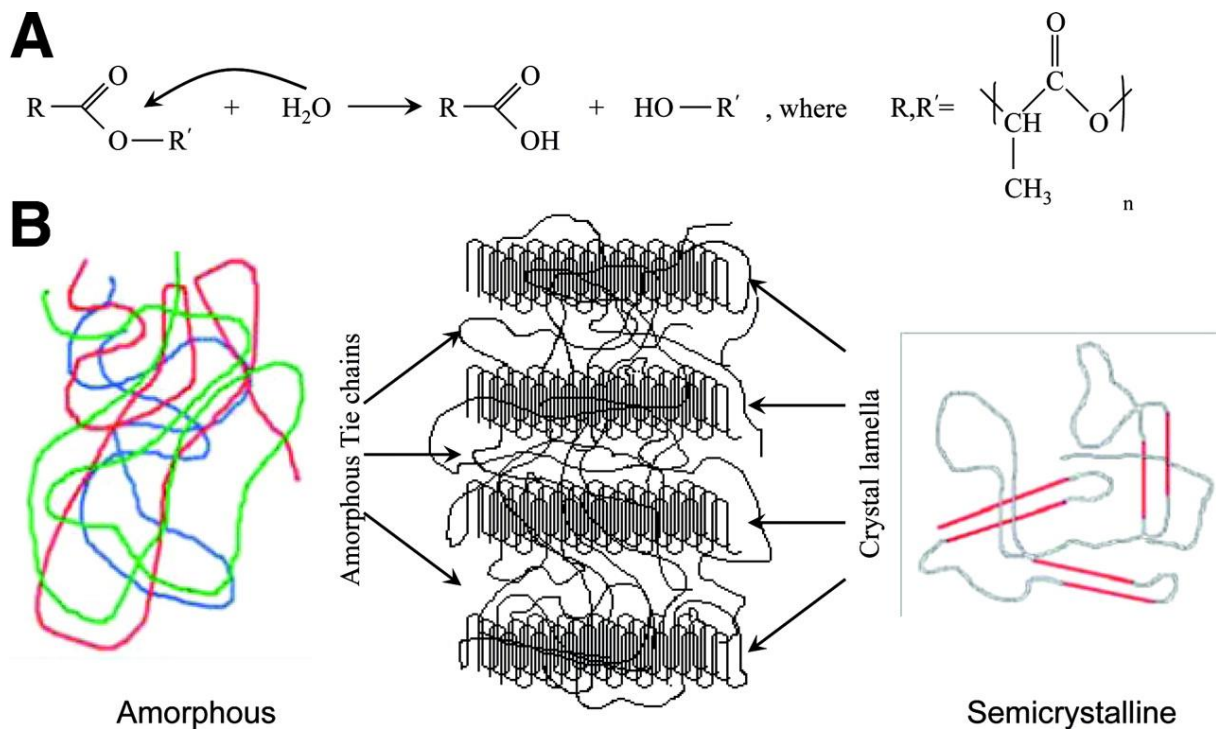


Abbildung 8: Biodegradation der bioresorbierbaren Stents. Abbildung A: Reaktionsweg der hydrolytischen Degradation der Polylactide, in diesem Fall fungiert Wasser als Katalysator. B: Darstellung der Zusammensetzung von Poly-L-Lactide als Semikristallin-Polymer mit amorphen Zwischenbestandteilen in der Mitte, links sind die amorphen Polymere gezeigt und rechts ausschließlich die Semikristallin Lamellen ohne amorphe Konnektoren. Abbildung aus (Onuma and Serruys 2011)

Im Einzelnen durchlaufen bioresorbierbare Implantate im Rahmen ihrer chemischen Zersetzung insgesamt fünf Stadien, die entweder ineinander übergehen, oder auch überlappend stattfinden können. (Onuma and Serruys 2011) Der Prozess beginnt mit der Hydratation der amorphen Polymerketten. Die Polylactide insgesamt sind eher hydrophob, so dass die Anlagerung von Wassermolekülen, in erster Linie an die Kohlensäuregruppen der Polymerketten und vor allem an deren Enden erfolgt, die nicht direkt an der Vergitterung mit den Kristallin-Molekülen teilnehmen. Alles in Allem nimmt das molekulare Gewicht des Semikristallin Moleküls so zunächst zu. (Onuma and Serruys 2011) Der nächste Schritt in der Biodegradation des Stent Materials ist die, auch in Abbildung 8 dargestellte Hydrolysereaktion, welche wiederum mit einer Reduktion des molekularen Gewichts einhergeht. Infolge dieses Prozesses verringert sich auch nach und nach die Stärke der Anziehungskraft und des Zusammenhalts innerhalb des Semikristallin-Polymers an sich und dessen Zerfall in kleinere Segmente beginnt. (Onuma and Serruys 2011) Die Spaltung findet innerhalb der amorphen Bestandteile des Polymers statt und die Einzelteile zersetzen sich dann sukzessive weiter, bis sie klein und in sich hydrophil genug sind, um vom Körper resorbiert zu werden. (Onuma and Serruys 2011) Die vierte Phase besteht in der Assimilation und Auflösung der resorbierten Monomere in lösliche Partikel, welche über verschiedene Zwischenschritte schlussendlich im Rahmen des Zitratzyklus zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut werden. (Onuma and Serruys 2011) Diese Endprodukte werden dann über Lungen und Nieren vom Körper ausgeschieden. (Onuma and Serruys 2011)

Der aktuell am häufigsten verwendete und am besten erprobte Stent ist der Absorb Stent von Abbott Vascular. (Onuma and Serruys 2011) Insgesamt sind in den letzten Jahren bereits

verschiedene Studien und Metaanalysen mit dem genannten Implantat durchgeführt worden, um dessen Überlegenheit bzw. Gleichwertigkeit im Vergleich mit den konventionellen Drug-Eluting Stents unter Beweis zu stellen. Diese haben jedoch teils ambivalente Ergebnisse hinsichtlich klinischer und angiographischer Endpunkte geliefert. (Mukete, van der Heijden et al. 2016)

Auch wenn die ersten Versuchsreihen mit dem Absorb Stent erfolgsversprechend schienen, konnte in neueren Studien nach Implantation bioresorbierbarer Stents paradoxerweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten, sowohl einer subakuten als auch einer später auftretenden Stent-Thrombose nachgewiesen werden. (Otsuka, Pacheco et al. 2014, Cassese, Byrne et al. 2016) (Stone, Gao et al. 2016, Ali, Gao et al. 2018) Wie 2018 mittels einer Metaanalyse verschiedener Langzeitstudien belegt werden konnte, ist außerdem die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen im direkten Zielbereich des implantierten Stents, d.h. das Risiko für dort auftretende Restenosen oder Infarkte bei Einsatz eines Absorb-Stents vergleichsweise erhöht. (Ali, Gao et al. 2018)

Die genannten, zuletzt doch tendenziell eher negativen klinischen und angiographischen Ergebnisse unter Verwendung des bioresorbierbaren Stents, haben letztendlich nach sich gezogen, dass die klinische Verwendung von Absorb Stents derzeit nicht mehr empfohlen wird und die Hersteller deren Produktion aktuell eingestellt haben. (Byrne, Stefanini et al. 2018)

Im Rahmen mehr oder weniger zeitgleich stattfindender Forschungen, ist versucht worden, Risikogruppen zu identifizieren, bei denen die Implantation eines bioresorbierbaren Stents ggf. von grundsätzlichem Vorteil sein könnte. Eine solche wäre beispielsweise das Vorliegen eines akuten Myokardinfarkts als direkten Anlass für die Implantation, da hier sowohl für Bare-Metal Stents als auch für konventionelle Drug-Eluting Stents generell eine erhöhte Komplikationsrate und vor allem eine erhöhte Stentthromboserate nachgewiesen werden konnte. (Stone, Witzenbichler et al. 2011) Dafür gibt es verschiedene mögliche Gründe, wie beispielsweise die unterschiedliche Plaquemorphologie in den Läsionsstellen des akuten Koronarsyndroms und, damit einhergehend, die andersartige Reaktion des Gewebes auf die eingesetzten Drug-Eluting Stents im Vergleich zu deren Implantation bei chronischen Angina Pectoris Beschwerden. (Nakazawa, Finn et al. 2008) Wie 2008 in einer Autopsiestudie mit koronarem Plaquematerial verschiedener Patienten nachgewiesen werden konnte, sind die Plaques des akuten Koronarsyndroms zum einen insgesamt größer als beim Vorliegen einer chronischen KHK, zum anderen nimmt auch der innenliegende nekrotische Kern mehr Raum ein. Zudem sind die betroffenen arteriellen Segmente bei akutem Myokardinfarkt lipidreicher als die Läsionsstellen im Falle einer chronischen KHK. Vor allem der zuletzt genannte morphologische Unterschied beeinflusst neben dem fakultativen Vorliegen eines Blutgerinnsels maßgeblich die Medikamentenfreisetzung und ihre Verteilung. (Nakazawa, Finn et al. 2008) Dies ist dadurch bedingt, dass die in den Drug-Eluting Stents enthaltenen Medikamente wie bspw. Sirolimus und Paclitaxel verhältnismäßig lipophil sind und somit in den fettreichen Plaques des akuten Koronarsyndroms etwas länger verweilen als in den vergleichsweise fibrotischeren Läsionen der chronischen KHK. (Nakazawa, Finn et al. 2008) Somit wird hier die Neointimabildung auch insgesamt effektiver gehemmt, was allerdings wiederum auch mit den negativen Konsequenzen einer weiter verzögerten arteriellen Ausheilung bzw. Stenteinheilung einhergeht und somit letztendlich die Wahrscheinlichkeit einer Stent-Thrombose erhöht. (Nakazawa, Finn et al. 2008) Folglich zieht die Implantation von Drug-Eluting Stents im akuten Myokardinfarkt relativ häufig Komplikationen nach sich, was hier Anlass zu Interventionsversuchen mit bioresorbierbaren Implantaten gibt. Dies ist unter anderem das Ziel der ISAR-Absorb MI Studie, im Rahmen derer die Effizienz eines

persistierenden Everolimus freisetzender Stent mit derer eines bioresorbierbaren Everolimus ausscheidenden Implantates im akuten Myokardinfarkt verglichen wird. Beurteilt wird die Wirksamkeit des jeweiligen Stents zum einen hinsichtlich angiographischer Charakteristika und zum anderen in Bezug auf das Auftreten klinischer Endpunkte innerhalb des ersten Jahres nach PCI, sogenannter Adverse Events.

Im Rahmen der 2016 veröffentlichten ABSORB-STEMI TROFI II Studie ist der Absorb Stent bereits über den Zeitraum eines Jahres, mit einem Everolimus freisetzenden Metallstent bei Patienten mit STEMI verglichen worden.(Sabate, Windecker et al. 2016) Im Follow-Up wurde hier vor allem die arterielle Ausheilung nach Stentimplantation mittels „Optical frequency domain imaging“ untersucht. Weiterhin wurden die beiden Studiengruppen hinsichtlich klinischer und angiographischer Kriterien beobachtet.(Sabate, Windecker et al. 2016) Die Ergebnisse der OFDI (Optical frequency domain imaging) Untersuchungen nach 6 Monaten wurden im Rahmen eines sogenannten „Healing Scores“ zusammengefasst und ausgewertet. In diesen Score gingen vor allem das Vorhandensein intraluminaler Gewebsmasse sowie die Sichtbarkeit und Einheilung der Stent-Streben in die Arterienwand ein.(Sabate, Windecker et al. 2016)

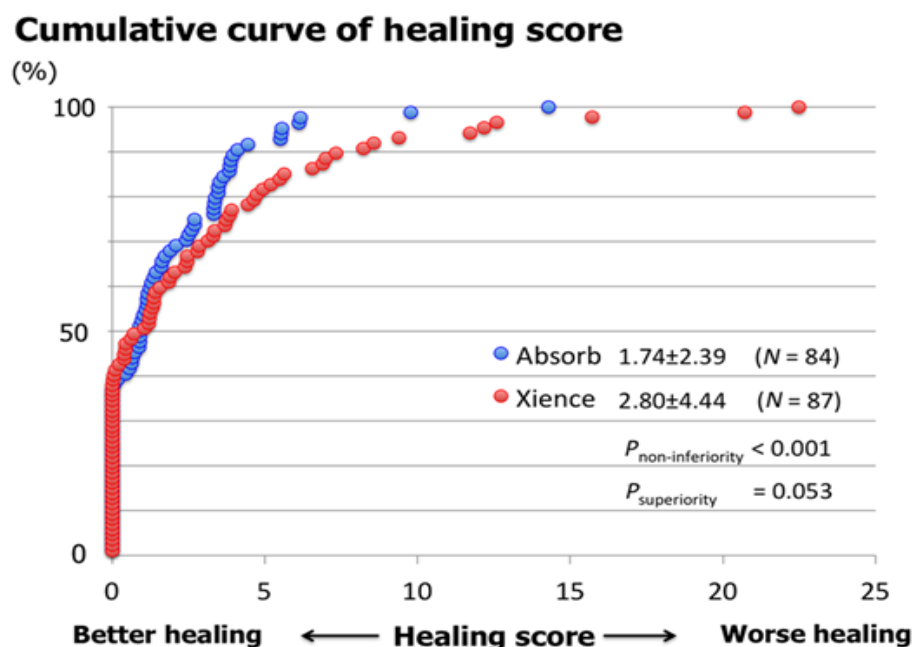


Abbildung 9: Optical frequency domain imaging nach Implantation von Absorb Stent vs. Xience Stent. Kumulative Verteilungskurven der Healing Scores nach Verwendung von Absorb Stents vs. Xience Stents bei Patienten mit STEMI. Die Abbildung veranschaulicht, dass der Absorb Stent dem Xience Stent im Hinblick auf die arterielle Ausheilung nach Implantation nicht unterlegen ist bzw. in der hier untersuchten Population nach Implantation bioresorbierbarer Stents sogar bessere Ergebnisse erzielt werden konnten. Abbildung aus (Sabate, Windecker et al. 2016)

Im „Healing Score“ konnten insgesamt für die arterielle Ausheilung bei Verwendung von Absorb Stents im akuten Myokardinfarkt gleichwertige, wenn nicht sogar bessere Ergebnisse erzielt werden als unter Einsatz von konventionellen Drug-Eluting-Stents. Dies war genauen Analysen zufolge vor allem auf die bessere Einheilung und Anpassung des Gerüsts der bioresorbierbaren Stents in die Gefäßwand zurückzuführen.(Sabate, Windecker et al. 2016) Eine graphische Veranschaulichung der Ergebnisse der „Healing Scores“ für beide Studiengruppen ist in Abbildung 9 dargestellt.

Hinsichtlich der im Rahmen von TROFI II erhobenen klinischen und angiographischen Daten, waren die Ergebnisse in den beiden Studiengruppen ebenfalls vergleichbar. Komplikationen im Bereich des implantierten Stents traten in beiden Kohorten kaum auf, in der Absorb Gruppe musste allerdings ein Fall von subakuter Stent Thrombose dokumentiert werden.(Sabate, Windecker et al. 2016)

So hat TROFI II zusammenfassend eine solide Grundlage für weitere, vor allem klinische randomisierte kontrollierte Studien zur Anwendung von Absorb Stents im akuten Myokardinfarkt gesetzt. Hierbei sollten vor allem auch die Langzeitergebnisse nach Implantation von Absorb Stents bei STEMI und NSTEMI Patienten genauer untersucht werden.

2.2.Verwendetes Implantat: ABSORB bioresorbable vascular scaffold von Abbott Vascular:

Es sind insgesamt bereits mehrere bioresorbierbare Stents am menschlichen Herzen zur Testung gekommen, am meisten Erfahrungen konnten jedoch bisher mit einem Everolimus freisetzenden Implantat von Abbott Vascular gesammelt werden.(Brugaletta, Garcia-Garcia et al. 2012)



Figure 1. Image of the BVS ABSORB Cohort B 3.0 x 18 mm scaffold.

Abbildung 10: Darstellung des bioresorbierbaren ABSORB Stents von Abbott Vascular.

Abbildung aus:(Oberhauser, Hossainy et al. 2009)

Die Zusammensetzung dieses ABSORB Stent basiert auf Polymilchsäuren und Kristallin, die Stent Streben sind von 150 µm Dicke. Bei den im ABSORB Stent verwendeten Polylactiden handelt es sich im Endeffekt um eine Mischung aus D- und L-Lactiden. Das Gerüst besteht aus Poly-L-Lactiden und ist beschichtet mit einer Substanz aus Poly- D, L -Lactiden.(Lu, Filion et al. 2016) Das PDLLA ist 1:1 gemischt mit 100 µg/cm² Everolimus, welches hier kontinuierlich freigesetzt wird. Insgesamt sollten nach 30 Tagen ca. 80% des Medikaments abgesondert worden sein.(Lu, Filion et al. 2016)

Für die Verwendung im Rahmen der perkutanen Koronarinterventionen sprechen sowohl die hohe Elastizität als auch die Zugfestigkeit von PLLA. Der ABSORB Stent enthält Everolimus in einer Konzentration von 100 µg pro 15 mm Stent und trägt an seinen Enden jeweils röntgendichte Marker. (Oberhauser, Hossainy et al. 2009) Etwa drei Monate nach Implantation beginnen die Stent Streben über die Dauer von insgesamt etwa einem Jahr sukzessive zu Kohlendioxid und Wasser zu zerfallen. (Oberhauser, Hossainy et al. 2009) Der im Rahmen der Studie verwendete ABSORB Stent von Abbott Vascular ist auf Abbildung 10 zu sehen.

2.3.Ziele der ISAR-Absorb MI Studie

2.3.1.Hypothese:

Die der ISAR-Absorb MI Studie zugrundeliegende Hypothese besagt, dass die Verwendung des bioresorbierbaren Absorb Stents zur Versorgung von koronararteriellen Läsionsstellen im akuten Myokardinfarkt erfolgreiche Ergebnisse, sowohl in Bezug auf die Gefäßausheilung direkt, als auch in Bezug auf die Komplikationsrate nach Stentimplantation erbringt. Insbesondere wird erwartet, dass die angiographischen Resultate im Verlauf, nach Implantation eines bioresorbierbaren Stents im akuten Myokardinfarkt nicht schlechter sind als beim Einsatz eines persistierenden Drug-Eluting Stents im akuten Myokardinfarkt. Dies soll in einer Angiographie 6-8 Monate nach Stentimplantation vergleichend überprüft werden. Dabei wird im Zuge der Evaluation des primären Endpunkts auch noch einmal explizit auf die angiographisch ermittelte prozentuale Stenosierung im Intervall Wert gelegt.

2.3.2.Primärer und sekundärer Endpunkt der Studie:

Der primäre Endpunkt der ISAR-ABSORB MI Studie ist der im angiographischen Follow-Up gemessene prozentuale Stenosedurchmesser an der Stelle der Stentimplantation. Hier werden die Stenosedurchmesser nach Verwendung des bioresorbierbaren Absorb Stents mit den Ergebnissen nach Implantation von persistierenden Everolimus freisetzenden Stents aus Kobalt Chrom verglichen.

Der sekundäre Endpunkt der ISAR-ABSORB MI Studie ist durch Komplikationen wie kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Restenosierung und eine folglich nötige Revaskularisierung und Stent-Thrombosen, entweder an der Zielstelle des implantierten Stents oder auch generell definiert. Die genannten Probleme können vorrangig durch den neu eingesetzten Stent bedingt auftreten (device oriented composite endpoint) oder sind in anderen Fällen eher dem grundsätzlichen kardiovaskulären Gesundheitsstatus des jeweiligen Patienten zuzuschreiben (patient oriented composite endpoint). Wenn kein klarer Beweis für eine andersartige Todesursache maligner, infektiöser oder traumatischer Natur erbracht werden kann, wird in der Auswertung der ISAR-Absorb MI Studie stets von einem kardiovaskulären Tod ausgegangen. Für den Fall, dass eine Autopsie an einem verstorbenen Patienten durchgeführt wurde, hat man deren Dokumentation angefordert, um so die Todesursache genau klassifizieren zu können.

2.4.Studiendesign

Bei der ISAR-ABSORB MI Studie handelt es sich um eine durch eine Firmen-unabhängige, Investigator initiierte, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich eines bioresorbierbaren Everolimus freisetzenden Stents mit einem persistierenden Everolimus freisetzenden Stent. Die Studie wurde parallel an mehreren Zentren innerhalb Europas durchgeführt und ihre Auswertung erfolgte verblindet.

Das Protokoll der ISAR-ABSORB MI Studie erfüllt die Deklaration von Helsinki und wurde vor Beginn des Probandeneinschlusses vom Ethikkomitee jeder teilnehmenden Institution

überprüft. Vor der initialen Intervention lag von jedem eingeschlossenen Patienten eine entweder selbst oder von einem gesetzlich autorisierten Vertreter unterschriebene Einverständniserklärung vor.

2.5. Durchführung der Studie

2.5.1. Patienteneinschluss und Randomisierung:

Voraussetzung für den Einschluss in die ISAR-ABSORB MI Studie war ein Patientenalter von über 18 Jahren sowie der Zustand eines ST-Hebungsinfarkts oder alternativ eines NSTEMI mit angiographisch nachgewiesenem Thrombus. Die Stent Implantation musste im Vorhinein geplant werden und konnte sowohl in Nativgefäße als auch in koronare Bypassgefäße erfolgen. Dabei sollte der Referenz-Durchmesser des betroffenen Gefäßes an nicht beeinträchtigt Stelle zwischen 2,5 mm und 3,9 mm betragen.

Wichtige Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der ISAR-Absorb MI Studie waren eine Lokalisation der Läsionsstelle im linken Hauptstamm, sowie das Vorhandensein starker Kalzifizierungen innerhalb der Läsionsstelle. Zudem war es untersagt, den Stent auf Höhe einer Gefäßbifurkation einzusetzen und es durfte sich bei der Zielstelle der Stentimplantation nicht um eine In-Stent-Restenose handeln.

Weitere Argumente gegen einen Studieneinschluss waren Kontraindikationen beim Patienten gegen eine antithrombozytäre Therapie oder gegen die Verwendung von Kobalt, Everolimus oder Polylactiden. Wesentlich war außerdem, dass beim Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschluss keine Krankheiten oder Komorbiditäten vorlagen, die mit einer Lebenserwartung von unter 12 Monaten einhergehen.

Die Zuteilung zur Experimental- oder Kontrollgruppe erfolgte unmittelbar nach der Entscheidung, die Intervention durchzuführen mit Hilfe durchnummerierter, versiegelter und undurchsichtiger Umschläge, die eine computergenerierte Sequenz enthielten. Diese Sequenz war letztendlich ausschlaggebend für die Randomisierung. Erfüllten die ausgewählten Patienten alle Einschlusskriterien bei gleichzeitigem Fehlen der genannten Ausschlusskriterien, erfolgte ihre Zuweisung zur Experimental- bzw. Kontrollgruppe im Verhältnis 2:1. Der Nullzeitpunkt der Studie ist demnach mit dem Zeitpunkt der Randomisierung gegeben, im Rahmen derer sich die Patienten für die Studienteilnahme und die intention-to-treat Analyse ihrer Datenauswertung qualifizierten. Das per Zufallsprinzip ausgewählte Implantat der Experimental- oder Kontrollgruppe sollte innerhalb des initialen Eingriffs nach Möglichkeit in alle interventionsbedürftigen Infarktläsionen der Koronararterie des Patienten eingesetzt werden. Dabei war es erlaubt, zur Behandlung einer Stenose, falls nötig, auch mehrere Stents zu verwenden.

2.5.2. Notwendige Maßnahmen vor Beginn der Intervention:

Bereits vor der Randomisierung wurden bei jedem Patienten, für den ein Einschluss in die Studie zur Debatte stand, verschiedene kardiale und systemische Basisuntersuchungen durchgeführt. Dazu gehörten zuallererst Anamnese und körperliche Untersuchung, einschließlich der Erhebung von Puls, Blutdruck, Größe und Gewicht. Weiterhin wurde routinemäßig ein 12-Kanal EKG abgeleitet und die folgenden Laborwerte bestimmt: Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Kreatinin, aPTT, INR, CK, CK-MB und Troponin T. An interventionellen Untersuchungen fanden vor dem Eingriff eine diagnostische Koronarangiographie und eine Ventrikulographie des linken Ventrikels statt.

Unabhängig von der Vormedikation des jeweiligen Patienten, ist vor jeder perkutanen koronaren Intervention im Rahmen der ISAR-Absorb MI Studie eine leitliniengerechte antithrombozytäre Therapie erfolgt, entweder mit 600 mg Clopidogrel oder alternativ mit 60 mg Prasugrel bzw. 180 mg Ticagrelor. Weiterhin wurde den Studienpatienten vor

Interventionsbeginn 500 mg Aspirin intravenös verabreicht, gesetzt den Fall, dass sie dies nicht ohnehin schon standardmäßig eingenommen hatten.

2.5.3. Peri- und postinterventionelles Vorgehen:

Unmittelbar bevor mit der PCI gestartet wurde, bekam der jeweilige Patient intraarteriell oder intravenös 70-100 Einheiten Heparin pro kg Körpergewicht verabreicht. Anstelle von Heparin konnte alternativ Bivalirudin zu Antikoagulation verwendet werden. In diesem Fall in Form eines intravenösen Bolus von 0,75 mg pro kg Körpergewicht, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 1,75 mg pro kg Körpergewicht pro Stunde für die Dauer der Intervention.

Für den Fall der Verwendung eines bioresorbierbaren Stents, lag die Implantationstechnik desselben letztendlich im Ermessen des verantwortlichen Operators. Eine Prädilatation der Läsionsstelle war dabei grundsätzlich dringend empfohlen, ansonsten gab es hinsichtlich der Präparation der Läsionsstelle, sowie für den Anpassungsvorgang des Implantats im betroffenen Gefäßsegment, in der ISAR-ABSORB MI Studie keine speziellen Richtlinien. Auch die Option einer Postdilatation war dem Operateur im Studienprotokoll zunächst offengelassen.

Im Anschluss an die PCI, sollte den Studienpatienten nach Protokoll leitliniengerecht eine duale antithrombozytäre Therapie verschrieben werden. Über die Anordnung weiterer kardialer Medikamente, wie beispielsweise Beta-Blocker, ACE-Hemmer oder Statine konnte der zuständige Arzt selbst entscheiden.

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Randomisierung und Intervention, war eine Blutentnahme zur Bestimmung kardialer Marker (CK, CK-MB und Troponin T) und des Blutbildes vorgeschrieben. Im Anschluss daran erfolgte eine weitere, tägliche laborchemische Bestimmung selbiger Werte für die Dauer des stationären Aufenthalts. Ebenso wurde bis zur Entlassung bei den Studienpatienten jeden Tag ein EKG geschrieben.

2.5.4. Ablauf der Follow-Up Untersuchungen:

Jeweils einen Monat und 12 Monate nach Randomisierung, wurde bei den Studienpatienten ein klinisches Follow-Up erhoben. Dieses erfolgte entweder per Telefonanruf oder alternativ vor Ort im Rahmen einer ambulanten Vorstellung und Untersuchung in dem zuständigen Zentrum. Eine stationäre Rehospitalisierung für eine wiederholte Koronarangiographie zur Darstellung des Interventionsbereichs war nach 6-8 Monaten vorgesehen.

Im Rahmen der Follow-Up-Anamnesen wurde ein besonderes Augenmerk auf das Auftreten der folgenden Ereignisse gelegt: Tod, Myokardinfarkt, Restenose an der Zielstelle des implantierten Stents, sowie Blutungen und Bedarf an Bluttransfusionen. Solche sogenannten Adverse Events wurden von dem lokalen Principal Investigator evaluiert und in Case Report Forms dokumentiert, welche dann innerhalb von 24 Stunden an den Sponsor übermittelt wurden.

Die primäre Datensammlung und deren Dokumentation in den vorgefertigten Case Report Forms wurden an jedem Zentrum separat von dem damit beauftragten Studienpersonal durchgeführt. Die Ergebnisse der beiden geplanten Koronarangiographien zum Zeitpunkt der Randomisierung und innerhalb des 6-8 Monats Follow-Ups wurden gesammelt und zu einer geschlossenen Beurteilung und Datenauswertung an einen Stützpunkt in München geschickt. Die angiographische Darstellung der Zielstelle folgte dabei bereits einheitlichen Richtlinien und die quantitative und qualitative Analyse der hier erhobenen Maße und Daten wurde ebenfalls nach im Vorhinein festgelegten Kriterien durchgeführt. Bei der Auswertung der Angiographien wurde zum einen selektiv der den Stent enthaltende Bereich der Koronararterie betrachtet („In-Stent“ Analyse) und separat davon auch eine „In-Segment“ Analyse durchgeführt. Im Rahmen der „In-Segment“ Analyse wurde der gestentete

Gefäßabschnitt, sowie der Bereich 5 mm vor und 5 mm hinter den Rändern des Implantats angeschaut. Die Analyse der Angiographien wurde von zwei geschulten Mitarbeitern mit Hilfe einer bereits bekannten Software (QAngio v7.3, Medis, Leiden, Netherlands) durchgeführt.

2.6. Analyse und Auswertung der erhobenen Studiendaten

Das primäre Ziel der ISAR-Absorb MI Studie besteht darin, die Hypothese unter Beweis zu stellen, dass der bioresorbierbare Absorb Stent dem persistierenden Everolimus freisetzenden Stent aus Kobalt Chrom, insbesondere hinsichtlich seiner antirestenotischen Wirkung nicht unterlegen ist. Die jeweilige Effizienz wird mithilfe einer Koronarangiographie 6-8 Monate nach Stentimplantation beurteilt, im Rahmen derer der prozentuale Stenosedurchmesser an der jeweiligen Interventionsstelle mittels QCA ausgemessen wird. Die Nullhypothese der ISAR-ABSORB MI Studie besagt demnach, dass die angiographischen Ergebnisse nach Verwendung bioresorbierbarer Stents schlechter ausfallen als unter Einsatz konventioneller beschichteter Metallstents. Der Alternativhypothese zufolge hingegen, wäre der Absorb Stent dem persistierenden Stent in den angiographischen Analysen nicht unterlegen.

Die Auswertung der Studiendaten war in Form einer Intention-to-treat-Analyse geplant. Eine Subgruppenanalyse war für verschiedene Punkte bereits von Vorneherein angedacht. Dazu gehören beispielsweise Alter und Geschlecht des Patienten, das Vorhandensein von Diabetes, der Untertyp des Myokardinfarkts (d.h. STEMI oder NSTEMI), sowie die Referenzgröße des betroffenen Gefäßes.

Für die Analyse wird zunächst angenommen, dass sowohl nach Implantation eines Absorb Stents, als auch nach Implantation eines persistierenden Everolimus freisetzenden Stents, der mittlere Stenosegrad in der Rekoronarangiographie nach 6 Monaten 20% beträgt. Für die Standardabweichung wird mit Werten von 12% gerechnet. Der Grenzwert für den Beweis einer Nichtunterlegenheit des bioresorbierbaren Stents im Vergleich mit dem konventionellen Drug-eluting Stent am primären Endpunkt der Studie wird auf eine Abweichung von 5% der jeweiligen Werte voneinander festgelegt.

Für eine Power von 80% und ein α -Level von 0,025 ist eine Anzahl von insgesamt 206 Patienten nötig. Um das Vorhandensein dieser Anzahl an Patienten zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung sicherzustellen sollten zunächst insgesamt 260 Patienten in die ISAR-Absorb MI Studie eingeschlossen werden.

Die Interpretation und Präsentation der erhobenen Daten erfolgt in Form von Mittelwerten mit Standardabweichung nach oben und unten oder alternativ mittels Median und Interquartilsabständen. Zum Vergleich kategorialer Variablen zwischen Experimental- und Kontrollgruppe wird der Chi-Quadrat-Test mit ergänzender Yates-Kontinuitätskorrektur verwendet. Hier kann bei erwarteten Werten von unter 5 alternativ auch der Exakte Fisher-Test zu Rate gezogen werden. Eine Gegenüberstellung kontinuierlicher Variablen hingegen, erfolgt unter Verwendung des T-Test oder des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Die Überlebensanalyse wird nach dem Kaplan-Meier-Schätzer durchgeführt.

3. Ergebnisse:

3.1. Eingeschlossenes Patientenkollektiv

Alles in allem wurden zwischen September 2013 und März 2017 insgesamt 262 Patienten an 5 verschiedenen Zentren in Deutschland, Spanien, Dänemark und Russland in die ISAR-Absorb MI Studie eingeschlossen. Bei 173 von ihnen wurde der bioresorbierbare Absorb Stent implantiert und sie wurden somit Teil der Experimentalgruppe, die übrigen 89 bekamen den persistierenden Everolimus freisetzenden Xience Stent aus Kobalt Chrom und gehörten damit der Kontrollgruppe an.

Tabelle 1: Gegenüberstellung von Grundcharakteristika und Risikofaktoren der Patientenkollektive der beiden Studiengruppen (BRS und EES)

	BRS	EES	P-Wert
Patienten	173	89	
Alter	61,7 ±11,0	63,3 ±9,9	0,22
Body-Mass-Index(kg/ m²)	27,0 ±4,0	27,0 ±3,7	0,94
Weibliches Geschlecht	35 (20,2)	24 (27,0)	0,28
Diabetes mellitus	37/171 (21,6)	17/88 (19,3)	0,89
-insulinabhängig	8/37 (21,6)	5/17 (29,4)	
Arterielle Hypertonie	92/173 (53,5)	54/87 (62,1)	0,16
Hyperlipidämie	74/170 (43,5)	40/84 (47,6)	0,19
Nikotinkonsum	77 (44,5)	38/88 (43,2)	0,46
Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Krankheiten	39/167 (23,4)	22/87 (25,3)	0,83
Myokardinfarkt in der Anamnese	12 (6,9)	6 (6,7)	1,00
Bypass-Op in der Anamnese	0/172	0	
PCI in der Anamnese	15/171 (8,8)	7 (7,9)	0,84
Anzahl der erkrankten Gefäße			0,68
-Eingefäßerkrankung	103 (59,5)	52 (58,4)	
-Zweigefäßerkrankung	42 (24,3)	19 (21,3)	
-Dreigefäßerkrankung	28 (16,2)	18 (20,2)	
Klinische Präsentation			0,67
-ST-Hebungsinfarkt	132 (76,3)	65 (73,0)	
-NSTEMI	41 (23,7)	24 (27,0)	
STEMI-Lokalisierung			0,27
-anterior	64/132 (48,5)	32/65 (49,2)	
-posterior	50/132 (37,9)	29/65 (44,6)	
-lateral	18/132 (13,6)	4/65 (6,1)	
Killip-Klassifikation			0,87
-I	124/132 (93,9)	62/65 (95,4)	
-II	5/132 (3,8)	1/65 (1,5)	
-III	1/132 (0,8)	1/65 (1,5)	
-IV	2/132 (1,5)	1/65 (1,5)	

Wie in Tabelle 1 ersichtlich ist, sind die Patienten der beiden Studiengruppen hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Grundcharakteristika und ihres Risikoprofils für eine Stentimplantation gut miteinander vergleichbar.

Insgesamt sind 203, d.h. 77,5% der in die ISAR-Absorb MI Studie eingeschlossenen Patienten männlich, wobei die Geschlechterverteilung zwischen Experimental- und Kontrollgruppe relativ ausgeglichen ist. Auch in Bezug auf das Vorliegen diverser kardialer Risikofaktoren, wie Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinkonsum und positiver kardiovaskulärer Familienanamnese sind die prozentualen Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen statistisch nicht signifikant.

Mit einer Anzahl von 197, d.h. 75,25% der Patienten, war die Mehrzahl der Probanden initial mit einem STEMI vorstellig, die restlichen 65 Patienten (24,8%) präsentierten sich im NSTEMI mit einem angiographisch sichtbaren Thrombus. Das prozentuale Verhältnis der Häufigkeiten von STEMI zu NSTEMI bei Aufnahme ist zwischen den beiden Studiengruppen ausgeglichen (76,3% im STEMI und 23,7% im NSTEMI in der BRS-Gruppe vs. 73,0% im STEMI und 27,0% im NSTEMI in der EES Gruppe). Von den STEMI-Patienten zeigte sich bei 96 (48,7%) eine anteriore, bei 79 (40,1%) eine posteriore und bei 22 (11,1%) eine laterale Lokalisation des Infarktes.

Auch was das Ausmaß der linksventrikulären Schädigung, sowie die damit einhergehenden klinischen Zeichen anbelangt, waren die beiden Studiengruppen gut miteinander vergleichbar. Der Schweregrad der Linksherzinsuffizienz, die resultierende klinische Symptomatik in der Frühphase nach stattgehabtem Myokardinfarkt, sowie die damit einhergehende Prognose in Bezug auf die 30-Tages-Letalität, finden eine Einteilung in der sogenannten Killip Klassifikation. In der Killip Klassifikation steht ein niedriges Killip-Stadium für eine gut erhaltene LV-Funktion mit einhergehender geringer 30-Tages-Letalität, ein hohes Killip-Stadium beschreibt das Bild einer schweren Linksherzinsuffizienz mit prognostisch hohem Mortalitätsrisiko. (El-Menyar, Zubaid et al. 2012)

Nur 3 Patienten der ISAR-Absorb MI Studie, d.h. eine verhältnismäßige Anzahl von 1,5% wiesen in der Killip Klassifikation einen Grad IV vor. Bei einer großen Mehrzahl der eingeschlossenen Probanden (186 Probanden und damit rund 94%) bestand zum Interventionszeitpunkt eine Killip Klassifikation Grad I und somit relativ stabile Bedingungen für den vorgesehenen Eingriff.

3.2.Daten der initialen Koronarangiographie und Stentimplantation

Auch hinsichtlich der Läsions-Charakteristika, der Morphologie sowie der medikamentösen Begleittherapie sind die beiden Studiengruppen gut miteinander vergleichbar. In Tabelle 2 sind Charakteristika der BVS- sowie der Kontroll-Gruppe bezüglich der behandelten Infarktläsionen im prä- und postinterventionellen Setting in einer Gegenüberstellung dargestellt.

Der Durchmesser der für die BRS bzw. die EES Gruppe verwendeten Stents und Ballons, sowie die Gesamtlänge des gestenteten Gefäßteils sind in den beiden Kohorten letztlich fast identisch. (Maximaler Stentdurchmesser $3,2\pm 0,4$ mm vs. $3,2\pm 0,4$ mm, Maximaler Ballondurchmesser $3,2\pm 0,4$ mm vs. $3,3\pm 0,5$ mm, Gesamtlänge des gestenteten Gefäßteils $25,7\pm 12,3$ mm vs. $28,6\pm 15,5$ mm, jeweils in der BRS vs. EES Gruppe). Eine Prä- und Postdilatation des intervenierten Gefäßabschnitts ist in der BRS Gruppe insgesamt häufiger durchgeführt worden als in der EES Gruppe (Prädilatation bei 164 (95,3%) Patienten in der BRS Gruppe vs. 72 (81,8%) Patienten in der EES Gruppe, Postdilatation bei 98 (56,6%) Patienten in der BRS Gruppe vs. 31 (34,8%) Patienten in der EES Gruppe).

Tabelle 2: Gegenüberstellung von Charakteristika der Interventionsstellen und der Interventionsdurchführung der BRS und EES Gruppe.

	BRS	EES	P-Wert
Läsionsstellen	173	89	
Zielgefäß			0,39
-Ramus interventricularis anterior (LAD)	82 (47,4)	43 (48,3)	
-Ramus circumflexus	30 (17,3)	10 (11,2)	
-A. coronaria dextra	61 (35,3)	36 (40,4)	
Bifurkation an der Interventionsstelle	28 (16,3)	17 (19,1)	0,69
TIMI flow, prä PCI			0,16
-0	80 (46,2)	52 (58,4)	
-1	10 (5,8)	3 (3,4)	
-2	30 (17,3)	8 (9,0)	
-3	53 (30,6)	26 (29,2)	
Periprozedurale antikoagulative Therapie			0,70
-Heparin	167 (96,5)	85 (97,7)	
-Bivalirudin	1 (0,6)	1 (1,1)	
-nicht genauer definiert	5 (2,9)	1 (1,1)	
Weitere Läsion neben der Zielstelle	29 (16,8)	13 (14,6)	0,78
Intervention			
Prädilatation	164 (95,3)	72 (81,8)	<0,001
Stentdurchmesser, max. (mm)	3,2±0,4	3,2±0,4	0,82
Anzahl der initial verwendeten Stents	1,0±0,1	1,0±0,0	0,32
Gesamtlänge des gestenteten Gefäßteils (mm)	25,7±12,3	28,6±15,5	0,13
Maximaler Ballondurchmesser (mm)	3,2±0,4	3,3±0,5	0,57
Maximaler Ballondruck (atm)	17,0±4,0	16±4,0	0,07
Postdilatation	98 (56,6)	31 (34,8)	0,001
TIMI flow, post PCI			0,42
-0	0	1 (1,1)	
-1	0	0	
-2	5 (2,9)	3 (3,4)	
-3	168 (97,1)	85 (95,5)	<0,001
Quantitative Analyse der Koronarangiographie			
Präinterventionell			
Referenzdurchmesser (mm)	2,89±0,42	2,95±0,43	0,27
Minimaler Lumendurchmesser (mm)	0,35±0,39	0,28±0,38	0,15
Stenosedurchmesser (%)	87,7±13,7	90,6±12,8	0,09
Postinterventionell			
Minimaler Lumendurchmesser (mm)	2,57±0,43	2,75±0,53	0,003
Prozentuale Stenose (%)	13,9±9,1	10,6±5,2	<0,001

Der postinterventionell vorliegende minimale Lumendurchmesser zeigt sich nach Implantation eines bioresorbierbaren Stents tendenziell etwas niedriger als unter Einsatz des Everolimus freisetzenden Stents ($2,57\pm 0,43$ mm vs. $2,75\pm 0,53$ mm) und damit die postinterventionelle, prozentuale Stenosierung in der Absorb-Kohorte insgesamt ein wenig höher ($13,9\pm 9,1$ % vs. $10,6\pm 5,2$ %). Hinsichtlich des postinterventionellen TIMI flow wiederum, liegt in der Gruppe der bioresorbierbaren Stents vergleichsweise häufiger ein Grad 3 vor, so dass die geringen Lumenunterschiede hämodynamisch letztlich offensichtlich keine signifikante Relevanz haben.

Während des initialen Krankenhausaufenthalts starben insgesamt zwei Patienten (0,76%). Die Medikation bei Entlassung bei Zustand nach Stentimplantation ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Medikation bei Entlassung nach BRS vs. EES Implantation.

Medikation	BRS	EES	P-Wert
Entlassene Patienten	173	87	
Aspirin	170 (98,3)	85 (97,7)	>0,99
Thienopyridine			0,45
Ticagrelor	101 (58,4)	57 (65,5)	
Prasugrel	50 (28,9)	23 (26,4)	
Clopidogrel	22 (12,7)	7 (8,0)	
Orale Antikoagulation	10 (5,8)	3 (3,4)	0,85
Phenprocoumon	6 (3,5)	2 (2,3)	
Dabigatran	2 (1,2)	0	
Rivaroxaban	1 (0,6)	1 (1,1)	
Apixaban	1 (0,6)	0	
ACE-Hemmer	124 (71,7)	71 (81,6)	
Angiotensin II Rezeptor-Blocker	23 (13,3)	8 (9,2)	0,45
Betablocker	158 (91,3)	78 (89,6)	0,83
Statin	167 (96,5)	84 (96,5)	>0,99

Es erhielten insgesamt 255 der 260, also 98,1 % der entlassenen Patienten Aspirin. Alle Patienten wurden leitliniengerecht mit einem ADP-Rezeptor Antagonisten behandelt, 158 (60,8%) bekamen Ticagrelor, 73 (28,1%) Prasugrel und 29 (11,2%) Clopidogrel. Weiterhin wurde bei 96 % der Studienteilnehmer eine sekundärprophylaktische Statintherapie durchgeführt und bei 75 % erfolgte die postinterventionelle Gabe eines ACE-Hemmers.

3.3. Koronarangiographisches Follow-Up und primärer Endpunkt der Studie

Die im Studienprotokoll vorgesehene koronarangiographische Follow-Up Untersuchung wurde letzten Endes bei insgesamt 213 (81,3%) der in die Studie eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Die mittlere Zeit bis zum angiographischen Follow-Up beträgt 212 (196-228) Tage in der Studiengruppe mit den bioresorbierbaren Stents und 213 (199-234) Tage in der Studiengruppe mit den Everolimus freisetzenden Stents. Tabelle 4 zeigt die Resultate der Koronarangiographie nach 6-8 Monaten.

Tabelle 4: Ergebnisse der koronarangiographischen Follow-Up Untersuchung, 6-8 Monate nach Stentimplantation.

	BRS	EES	P-Wert
Angiographisch untersuchte Läsionen	140	73	
Tage bis zum angiographischen Follow-Up	212 (196-228)	213 (199-234)	0,61
Analyse der gestenteten Segmente			
Lumenverlust (LLL) (mm)	0,10±0,39	0,10±0,39	0,95
Minimaler Lumendurchmesser (mm)	2,23±0,49	2,22±0,52	0,85
Prozentuale Stenose (%)	24,6 ±12,2	27,3±11,7	0,12
Binäre Restenose	6 (4,3)	4 (5,5)	0,96
In-Stent-Analyse			
Lumenverlust (LLL) (mm)	0,16±0,30	0,15 ±0,40	0,81
Minimaler Lumendurchmesser (mm)	2,44±0,49	2,58±0,60	0,10
Prozentuale Stenose (%)	17,4 ±11,7	15,4 ±12,7	0,28

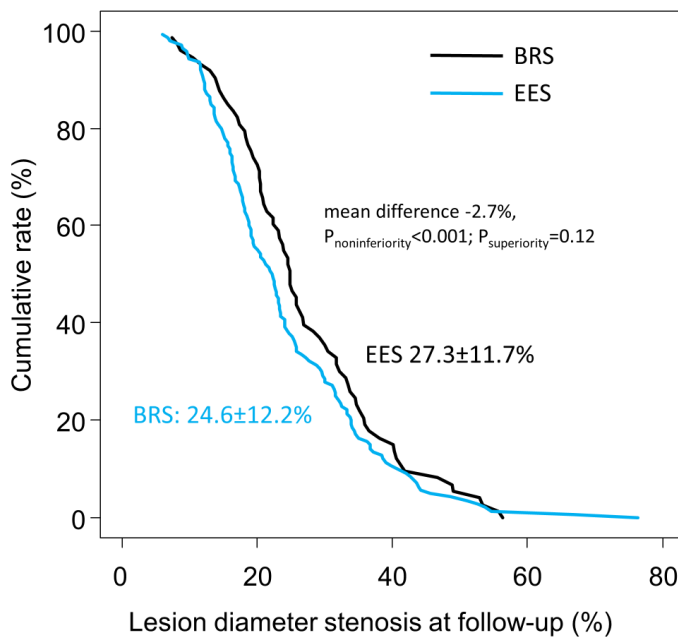


Abbildung 11: Prozentuale Stenosierung nach Stenting mit BRS vs. EES im Intervall von 6-8 Monaten. Graphische Gegenüberstellung der prozentualen Stenosierung der Gefäßsegmente in der Koronarangiographie 6-8 Monate postinterventionell, nach Stenting mit BRS vs. EES.

Die prozentuale Stenosierung nach 6-8 Monaten innerhalb der angiographisch untersuchten Koronararterien beträgt, was die In-Segment Analyse anbelangt, für die Gruppe der bioresorbierbaren Stents $24,6 \pm 12,2\%$ und für die Kontrollgruppe mit den Everolimus freisetzenden Stents $27,3 \pm 11,7\%$. Abbildung 13 zeigt eine graphische Veranstaltung der Ergebnisse des koronarangiographischen Follow-Ups, die prozentuale Stenosierung der In-Segment Analyse betreffend. In der In Stent Analyse liegt die prozentuale Stenose bei $17,4 \pm 11,7\%$ in der BRS Gruppe vs. $15,4 \pm 12,7\%$ in der EES Gruppe.

Der Lumenverlust (late lumen loss) im Intervall liegt, was die In-Segment Analyse betrifft für beide Kohorten identisch bei $0,10 \pm 0,39$ mm. In der In-Stent Analyse ergeben sich Werte von $0,16 \pm 0,30$ mm für die BRS Gruppe vs. $0,15 \pm 0,40$ mm für die EES Gruppe. In der Follow-Up-Koronarangiographie konnten für beide Gruppen keine Fälle eines kompletten Stentverschluss nachgewiesen werden.

3.4. Klinisches Follow-Up und sekundärer Endpunkt der Studie

Das klinische Follow-Up nach 12 Monaten konnte mit Ausnahme eines Patienten für alle Studienteilnehmer erhoben werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse des klinischen Follow-Up nach einem Jahr

	BRS	EES	Hazard ratio (95% KI)	P- Wert
Tod	6 (3,5)	2 (2,2)	1,53 (0,31-7,60)	0,60
Kardiale Todesursache	4 (2,3)	2 (2,2)	1,02 (0,19-5,58)	0,98
Resultate im Hinblick auf den implantierten Stent / das gestentete Segment				
Definitive Stent-Thrombose	2 (1,2)	2 (2,3)	0,51 (0,01-3,62)	0,50
Mögliche Stent-Thrombose	1 (0,6)	0		0,91
Myokardinfarkt im Zielgefäß	0	1 (1,1)		0,89
Revaskularisierung im Zielbereich des implantierten Stents	8 (4,8)	5 (5,7)	0,84 (0,27-2,57)	0,76
Kombination aus kardialer Todesursache, vorliegender Revaskularisierung im Bereich des implantierten Stents und Myokardinfarkt im Zielgefäß (device oriented composite endpoint)	12 (7,0)	6 (6,7)	1,04 (0,39-2,78)	0,24
Patienten bezogene Ergebnisse				
Myokardinfarkt	2 (1,2)	3 (3,4)	0,34 (0,06-2,03)	0,24
Revaskularisierung im Zielgefäß	18 (10,7)	10 (11,4)	0,93 (0,43-2,02)	0,86
Revaskularisierung in einer anderen Koronararterie	18 (10,7)	9 (10,3)	1,04 (0,47-2,31)	0,93
Kombination aus Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisierung insgesamt (patient-oriented composite endpoint)	26 (15,1)	13 (14,6)	1,02 (0,53-1,99)	0,94

Eine erneute revaskularisierende Therapie im Zielbereich des implantierten Stents ist innerhalb eines Jahres bei 8 (4,8%) Patienten mit dem Absorb Stent erfolgt und bei 5 (5,7%) Patienten mit dem persistierenden Drug-Eluting Stent. Die Werte für eine im Intervall erfolgte Revaskularisierung im Zielgefäß insgesamt liegen bei 18 (10,7%) Fällen in der BRS Gruppe vs. 10 (11,4%) Fällen in der EES Gruppe.

Ein device oriented composite endpoint (Summe der Häufigkeitswerte für einen kardial bedingten Tod, eine nötige Revaskularisierung im Bereich des implantierten Stents und

einen Myokardinfarkt im Zielgefäß) kommt in der Absorb Kohorte insgesamt öfter vor, als in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. So haben wir eine Anzahl von 12 (7,0%) entsprechender Zwischenfälle in der BRS Gruppe und eine Anzahl von 6 (6,7%) entsprechender Zwischenfälle in der EES Gruppe (P=0,93). Eine graphische Veranschaulichung der Verhältnisse, den device oriented composite endpoint betreffend, ist in Abbildung 12 aufgeführt.

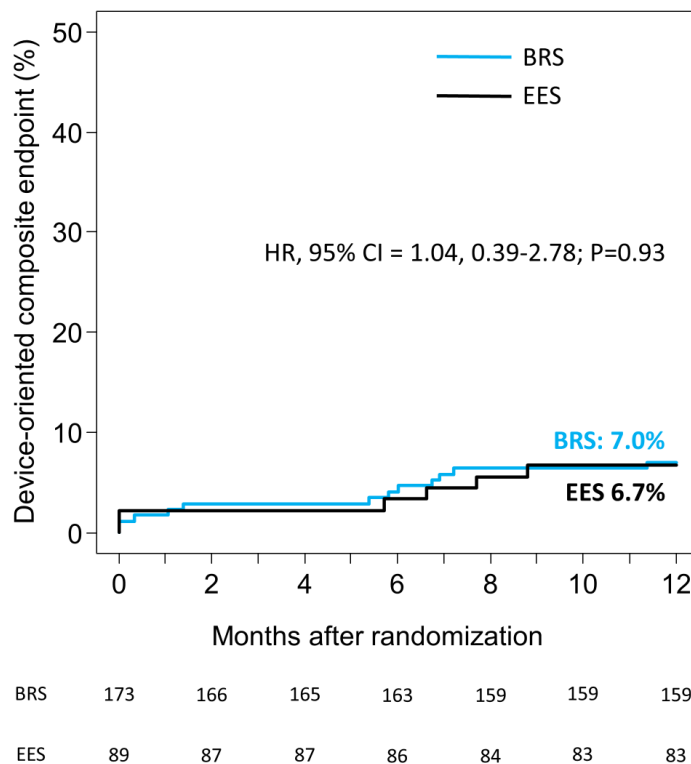


Abbildung 12: Auftreten eines device oriented composite endpoint nach Implantation von BRS vs. EES. Gegenüberstellung der prozentualen Häufigkeit eines eingetretenen device oriented composite endpoint im klinischen Follow Up nach 12 Monaten nach Implantation eines BRS vs. nach Implantation eines EES.

Der sogenannte patient oriented composite endpoint ist in der statistischen Analyse definiert als Kombination aus Tod, Myokardinfarkt und einer stattgehabten Revaskularisierung insgesamt. Auch der patient oriented composite endpoint tritt in der BRS Gruppe insgesamt vergleichsweise häufiger auf als in der EES Gruppe, nämlich bei 26 (15,1%) Patienten aus der BRS Gruppe vs. 13 (14,6%) Probanden aus der EES Gruppe. Eine definitive Stent-Thrombose ist insgesamt selten festzustellen, die Anzahl liegt bei 2 (1,2) Probanden in der Absorb Gruppe vs. 2 (2,3) Probanden in der Kontrollgruppe.

3.5.Subgruppenanalysen zu den angiographischen und klinischen Follow-Up Untersuchungen

Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse und zum Ausschluss möglicherweise Einfluss nehmender präexistenter Risikofaktoren wird zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Hier werden die Ergebnisse des koronarangiographischen, sowie des klinischen Follow-Ups nach einem Jahr nochmals hinsichtlich Altersgruppe,

Geschlechterverteilung, vorbestehendem Diabetes mellitus, Aufnahmediagnose und in Bezug auf den Gefäßdurchmesser vor Intervention miteinander verglichen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das koronarangiographische Follow-Up nach 6-8 Monaten sind in Tabelle 6 aufgezeigt.

Tabelle 6: Subgruppenanalyse für die prozentuale Stenosierung der gestenteten Gefäßsegmente in der Koronarangiographie nach 6-8 Monaten

Faktor	BRS	EES	P-Wert	P Int
Alter				0,06
Jung (≤61,6 Jahre)	22,8±10,4 (n=76)	27,9±14,2 (n=29)	0,09	
Alt (>61,6 Jahre)	26,7±13,9 (n=64)	26,9±9,8 (n=44)	0,95	
Geschlecht				0,14
Weiblich	18,4±8,1 (n=22)	26,9±10,5 (n=16)	0,01	
Männlich	25,8±12,5 (n=118)	27,5±12,1 (n=57)	0,39	
Vorliegende Diabeteserkrankung				0,51
Diabetes	27,5±14,3 (n=31)	31,7±10,8 (n=17)	0,26	
Kein Diabetes	24,0±11,5 (n=107)	25,5±11,4 (n=55)	0,42	
Initiale Diagnose				0,004
ST-Hebungsinfarkt	23,7±11,4 (n=109)	29,3±12,1 (n=52)	0,0006	
Nicht-ST-Hebungsinfarkt	27,8 ±14,5 (n=31)	22,2±8,8 (n=21)	0,09	
Gefäßdurchmesser				0,22
Gering (Gefäßdurchmesser vor PCI < 2,91 mm)	23,6±12,3 (n=71)	28,2±12,4 (n=37)	0,07	
Groß (Gefäßdurchmesser vor PCI ≥2,91 mm)	25,8±12,3 (n=68)	26,4±10,9 (n=36)	0,80	

Insgesamt ist ersichtlich, dass die untersuchten, bereits präinterventionell bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren, der Typ des Myokardinfarkts, sowie der präinterventionelle Gefäßdurchmesser, nur teilweise und alles in allem überschaubare Auswirkungen auf den postinterventionellen Lumendurchmesser der gestenteten Gefäßsegmente haben. So ist der postinterventionelle Stenosegrad nach 6 Monaten beispielsweise für an Diabetes mellitus vorerkrankte Probanden in beiden Studiengruppen etwas höher als für Studienteilnehmer ohne Diabetes mellitus als Komorbidität. Er liegt in der BRS Kohorte bei 27,5±14,3% für die Patienten mit Diabetes mellitus vs. 24,0±11,5% für die Probanden ohne Diabetes mellitus. Was die EES Gruppe betrifft, können Werte von 31,7±10,8% vs.

25,5±11,4% Stenosegrad für die Patienten mit vs. ohne Diabetes mellitus in der Vorgeschichte erhoben werden.

Hinsichtlich des Typs des Myokardinfarkts ergeben sich in der Absorb Kohorte höhergradige postinterventionelle Stenosierungsgrade für die Patienten, die sich initial mit einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt präsentiert haben, als für die Patienten, die im ST-Hebungsinfarkt interveniert worden sind. (27,8 ±14,5% vs. 23,7±11,4%) In der EES Gruppe hingegen, sind die koronarangiographischen Stenosedurchmesser im 6-Monats-Follow-Up bei den Probanden mit Zustand nach initial vorgelegtem STEMI deutlich höher. (29,3±12,1% vs. 22,2±8,8% für Patienten mit Zustand nach STEMI vs. Zustand nach NSTEMI)

Auch für das klinische Follow-Up nach 12 Monaten wurde, insbesondere im Hinblick auf den device oriented composite endpoint eine entsprechende Subgruppenanalyse ergänzt, deren Ergebnisse in Tabelle 7 zur Darstellung kommen.

Tabelle 7: Subgruppenanalyse für die Ergebnisse des klinischen Follow-Ups nach 12 Monaten (Auftreten von device oriented clinical events)

Faktor	BRS	EES	Hazard ratio (95% KI)	P-Wert
Alter				
Jung	3 (3,3)	4 (9,8)	0,34(0,08-1,51)	0,16
Alt	9(11,2)	2(4,2)	2,73(0,59-12,66)	0,20
Geschlecht				
Weiblich	2(5,9)	3(12,5)	0,46(0,08-1,51)	0,40
Männlich	10(7,3)	3(4,6)	1,62(0,44-5,88)	0,46
Vorliegende Diabeteserkrankung				
Diabetes	6(16,7)	1(58,8)	3,06(0,27-25,40)	0,30
Kein Diabetes	6(4,5)	4(5,6)	0,80(0,22-2,83)	0,73
Initiale Diagnose				
ST-Hebungsinfarkt	8(6,1)	6(9,4)	0,65(0,23-1,88)	0,43
Nicht-ST-Hebungsinfarkt	4(10,0)	0		0,86
Gefäßdurchmesser vor PCI				
Gering	7(8,2)	4(9,3)	0,90(0,26-3,09)	0,87
Groß	5(5,9)	2(4,3)	1,34(0,26-6,90)	0,73

Eine möglicherweise durch das Implantat bedingte Komplikation (device oriented clinical event) tritt für die Experimentalgruppe mit dem Absorb Stent häufiger nach Intervention im NSTEMI als nach Intervention im ST-Hebungsinfarkt auf. So ist in der BRS Gruppe bei 8(6,1%) der Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und bei 4(10,0%) der Patienten mit NSTEMI, ein device oriented clinical endpoint zu vermerken. In der Kontrollgruppe mit dem persistierenden Everolimus freisetzenden Stent hingegen, liegt nach einem Jahr bei 6(9,4%) der im ST-Hebungsinfarkt behandelten Patienten ein device oriented composite endpoint vor. Für die im NSTEMI intervenierten Patienten ist im genannten Zeitintervall kein device oriented clinical endpoint aufgetreten,

Bei Patienten mit dem kardialen Risikofaktor Diabetes mellitus liegt im Vergleich eine Häufung von device oriented clinical events vor. Die Rate an device oriented clinical events liegt bei den Studienpatienten mit Diabetes mellitus bei 16,7% in der BRS Gruppe und 58,8%

in der EES Gruppe. Bei den Probanden ohne Diabetes mellitus liegt die Anzahl der device oriented clinical events bei 4,5% in der BRS Gruppe und 5,6% in der EES Gruppe.

4. Diskussion:

4.1.Zentrale Erkenntnisse aus der ISAR-Absorb MI Studie

Die Haupte Erkenntnis aus den Ergebnissen der ISAR-Absorb-MI Studie besteht darin, dass der getestete bioresorbierbare, Everolimus freisetzende Absorb Stent dem Everolimus freisetzenden Metallstent bei Implantation im akuten Myokardinfarkt hinsichtlich des Restenose-Diameter nach 6 bis 8 Monaten nicht unterlegen ist. Die prozentuale Stenosierung in der angiographischen Follow-Up Untersuchung 6-8 Monate nach Stentimplantation, d.h. der ausschlaggebende Befund für den primären Endpunkt der Studie ist für die Interventions- und Kontrollgruppe der ISAR-Absorb-MI Studie insgesamt vergleichbar.

Hinsichtlich der Hauptkomponenten des sekundären Endpunkts Revaskularisation sind die Ergebnisse für die Studiengruppe mit Absorb Stent und die Studiengruppe mit metallischem Drug-Eluting-Stent im Ein-Jahres Follow-Up ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Eine Restenosierung und damit einhergehende nötige Revaskularisierung im Zielbereich des implantierten Stents sind in der BRS und der EES Gruppe etwa gleich häufig aufzuzeichnen. So ist eine erneute revaskularisierende Therapie des gestenteten Gefäßabschnitts innerhalb des ersten Jahres nach Stentimplantation bei 8(4,8%) Patienten mit dem Absorb Stent und bei 5(5,7%) Patienten mit dem persistierenden Drug-Eluting Stent erfolgt.

Betrachtet man die Zahlen für den device oriented composite endpoint insgesamt sowie für den patient-oriented composite endpoint, so treten die hier inbegriffenen Komplikationen nach BRS Implantation insgesamt etwas häufiger auf, aber nicht signifikant. Ein device oriented composite endpoint, definiert als kardial bedingter Tod, nötiger Revaskularisierung im Bereich des implantierten Stents und Myokardinfarkt im Zielgefäß ist bei 12 (7,0%) der Patienten nach Implantation des Absorb Stents aufzuzeichnen. Demgegenüber tritt er bei 6 (6,7%) der Patienten aus der EES Gruppe auf. Die Zahlen für den patient-oriented composite endpoint, das heißt eines Todes, eines Myokardinfarktes und einer stattgehabten revaskularisierenden Therapie nach Studieneinschluss ganz allgemein, liegen bei 26 (15,1%) Vorfällen in der BRS Gruppe vs. 13 (14,6%) Ereignissen in der EES Gruppe. Die genannten Unterschiede sind weder besonders groß, noch statistisch signifikant. So liegen die P-Werte bei 0,24 für den device oriented composite endpoint und bei 0,94 für den patient-oriented composite endpoint. Dennoch sollte ihre Entwicklung im weiteren Verlauf beobachtet werden, insbesondere, wenn man die Langzeitergebnisse nach Implantation des Absorb Stents aus vorangegangenen Studien betrachtet.(Ali, Gao et al. 2018)

4.1.1 Limitationen der ISAR-Absorb MI Studie

Nach den Ergebnissen der ISAR-Absorb MI Studie ist der Einsatz des bioresorbierbaren Absorb Stents der Verwendung metallischer Drug-Eluting-Stents, sowohl in den koronarangiographischen, als auch klinischen Verlaufsuntersuchungen nicht unterlegen. Die ISAR-Absorb MI Studie hat jedoch Limitationen, die es bei der Interpretation der Studiendaten zu erwähnen und beachten gilt. So ist beispielweise anzumerken, dass der prozentuale Stenosedurchmesser, als maßgeblicher Parameter für den primären Endpunkt der Studie nur ein übertragener und stellvertretender Messwert für die Effizienz und Qualität des verwendeten Stents ist. Der Stenosedurchmesser hat sich in vorangehenden Studien jedoch bereits als zuverlässiger Messwert für die Effizienz von Drug-Eluting Stents

erwiesen und für die Verwendung als Primärer Endpunkt klinischer Studien qualifiziert.(Pocock, Lansky et al. 2008)

Weiterhin sollte in die Interpretation der Ergebnisse der ISAR-Absorb MI Studie einbezogen werden, dass die Studie an sich nicht darauf ausgelegt ist, Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen aufzuzeigen. Sowohl das Patientenkollektiv, als auch die Ergebnisse der klinischen Verlaufsuntersuchungen waren für die beiden Studiengruppen in allen erhobenen Kriterien gut miteinander vergleichbar. Dennoch ist das Risiko für eine Typ II Fehler, das heißt die Nullhypothese einer Unterlegenheit des bioresorbierbaren Stents gegenüber dem persistierenden Drug-Eluting Stent fälschlicherweise nicht zurückzuweisen hoch.

Eine weitere Studienlimitation der ISAR-Absorb MI Studie, ist das auf insgesamt nur 12 Monate begrenzte klinische und koronarangiographische Follow-Up. Vorangehende Studien zum Vergleich bioresorbierbarer Stents mit metallischen Drug-Eluting Stents haben im Langzeit Follow-Up gezeigt, dass nach Einsatz eines bioresorbierbaren Stents im Intervall von 2 Jahren ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer späten Stent-Thrombose besteht.(Wykrzykowska, Kraak et al. 2017) Hinsichtlich des Auftretens eines target-vessel failures, d.h. eines erneuten Myokardinfarkts oder der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisierung im Bereich des intervenierten Gefäßes, bzw. des Auftretens eines kardial bedingten Todes ganz allgemein, ergab sich in den Erhebungen von Wykrzykowska, Kraak et al. kein signifikanter Unterschied zwischen den Probanden mit bioresorbierbarem Scaffold und den Probanden mit metallischem Everolimus freisetzenden Stent.(Wykrzykowska, Kraak et al. 2017) Andere Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien zum Vergleich des bioresorbierbaren Absorb Stent mit dem persistierenden Drug-Eluting Xience Stent zeigten jedoch eine vergleichsweise höhere Rate an sogenannten target-lesion-failures, hier definiert als Myokardinfarkt oder einer erneut erfolgten Revaskularisierung des initial gestenteten Gefäßbereich nach stattgehabter Intervention mit bioresorbierbaren Scaffolds.(Ali, Gao et al. 2018) Somit sind insgesamt auch außerhalb des in der ISAR-Absorb MI Studie betrachteten Follow-Up Intervalls von einem Jahr noch relevante Spätkomplikationen möglich, was bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden sollte.

An den möglichen Ursachen für das gehäufte Auftreten einer späten Stent-Thrombose nach Implantation bioresorbierbarer Stents wurde beispielsweise im Rahmen der INVEST Studie (Independent OCT Registry on Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis) geforscht.(Yamaji, Ueki et al. 2017) In den hier durchgeführten OCT Untersuchungen zeigte sich eine, unter anderem mit der allmählichen Resorption des Stent Gerüsts assoziierte Diskontinuität als führender Auslöser für das Auftreten einer späten Stent-Thrombose.(Yamaji, Ueki et al. 2017) Infolge der Diskontinuität des Stent Gerüsts kommt es zu einer Malapposition und Neoatherosklerose mit einhergehender erhöhter Thrombogenität.(Yamaji, Ueki et al. 2017)

4.2.Einsatz des Absorb Stents im akuten Myokardinfarkt

Die ISAR-ABSORB-MI Studie untersucht speziell die Anwendung bioresorbierbarer Stents im akuten Myokardinfarkt, da man sich hier, aus unterschiedlichen Gründen, wie beispielsweise Lokalisation und Morphologie der Läsionsstellen, aber auch die auf die initiale Koronarintervention folgende medikamentöse Anschlusstherapie, im Vergleich zur chronischen koronaren Herzkrankheit, verbesserte Ergebnisse unter Anwendung bioresorbierbarer Implantate erhoffte.(Nakazawa, Finn et al. 2008)

Die im Falle eines Akuten Koronarsyndroms betroffene Läsionsstelle ist meist proximal gelegen und der durch den Thrombus verschlossene Gefäßabschnitt an sich eher großlumig.

Somit sind die anatomischen Voraussetzungen für eine Perkutane Koronarintervention von vorneherein günstig.

Weiterhin sind die Plaques beim akuten Koronarsyndrom zum Einen größer als beim Vorliegen einer chronischen KHK, um Anderen unterscheiden sie sich auch in ihrer Gesamtmorphologie.(Nakazawa, Finn et al. 2008) Wie in Autopsiestudien nachgewiesen werden konnte, handelt es sich bei den Plaques im akuten Koronarsyndrom eher um fibroatheromatöse, Plaques, bei denen der im Plaque inbegriffene nekrotische Kern insgesamt mehr Raum einnimmt und von einer dünneren fibrösen Kappe bedeckt ist.(Nakazawa, Finn et al. 2008) In Analysen über den Einfluss der Plaquemorphologie auf die Ergebnisse nach Implantation bioresorbierbarer Stents, stellte sich heraus, dass die Scaffolds in den eben genannten fibroatheromatösen Plaques verhältnismäßig gut einheilen und wirken können.(Sotomi, Onuma et al. 2016) Dies liegt unter anderem daran, dass aufgrund des geringeren mechanischen Widerstands der fibroatheromatösen Plaques hier bereits während der Stentimplantation eine insgesamt weniger aggressive und gewebsschonendere Ballondilatation des betroffenen Gefäßabschnitts von Nöten ist. Zudem sind die betroffenen arteriellen Segmente beim akuten Myokardinfarkt lipidreicher, als die Läsionsstellen beim Vorliegen einer chronischen KHK.(Nakazawa, Finn et al. 2008) In den lipidreicheren Segmenten, scheinen die relativ dicken Streben der bioresorbierbaren Stents von Vorteil zu sein, da hier die vasoaktiven Substanzen, welche bei der Implantation (Dilatation) aus dem Lipidcore der Plaque entweichen besser im Stent gehalten werden. Entsprechend ist das Auftreten eines sogenannten No-Reflow-Phänomens, das heißt eine anhaltende Minderperfusion des betroffenen Myokardareals trotz erfolgreicher Reperfusion der verschlossenen Koronararterie seltener.(Lee and Norell 2008)

Ein weiterer Faktor, der sich sicherlich begünstigend auf die Ergebnisse des Einsatzes bioresorbierbarer Stents im akuten Koronarsyndrom auswirkt, ist die Tatsache, dass man während und nach einer Koronarintervention im akuten Myokardinfarkt eine aggressivere und auch längerfristige antithrombotische Therapie durchführt, als im Kontext einer Koronarintervention bei einer chronischen KHK.(Ibanez, James et al. 2018)

Metaanalysen vorangegangener Studien zum Follow-Up nach Implantation bioresorbierbarer Stents zeigen ein sowohl kurz- als auch längerfristig erhöhtes Stent-Thromboserisiko unter Einsatz der Scaffolds.(Cassese, Byrne et al. 2016, Ali, Gao et al. 2018) Diesem könnte durch die umfassendere antithrombotische Therapie bei Anwendung im akuten Myokardinfarkt vorgebeugt werden.

Leitliniengerecht wird nach Perkutaner Koronarintervention im akuten Myokardinfarkt eine Duale Thrombozytenaggregationshemmung über 12 Monate durchgeführt, nach Stenting bei chronischem Koronarsyndrom über 6 Monate.(2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization)

Nach Implantation eines bioresorbierbaren Stents im Akuten Koronarsyndrom ist aufgrund des oben genannten erhöhten Risikos für das Auftreten früher und später Stent-Thrombosen eine prolongierte Doppelte Plättchenhemmung für die Dauer von bis zu drei Jahren möglich und empfohlen.

Die im Rahmen der ISAR-ABSORB-MI Studie erhobenen Daten geben auch Aufschluss, über den Einfluss, den der Subtyp des akuten Myokardinfarkts, das heißt das Vorliegen eines STEMI oder NSTEMI, auf die Performance des bioresorbierbaren Absorb-Stents im akuten Myokardinfarkt hat. Hier lässt sich sagen, dass die prozentuale Stenosierung im 6-8 Monats Follow-Up nach Implantation von Absorb Stent vs. persistierendem Xience Stent im ST-Hebungsinfarkt, für die mittels Absorb Stent intervenierten Läsionen niedriger ist. So beträgt sie in der BRS-Gruppe $23,7 \pm 11,4\%$ und in der EES Gruppe $29,3 \pm 12,1\%$. Die Resultate nach

Einsatz im NSTEMI hingegen, sind weniger vielversprechend für den Absorb Stent. So liegt die prozentuale Stenosierung im 6-8 Monats Follow-Up hier bei $27,8 \pm 14,5\%$ für den bioresorbierbaren Stent vs. $22,2 \pm 8,8\%$ für den persistierenden Xience Stent.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den sekundären Endpunkt der Studie, was den Typ des vorliegenden Myokardinfarktes betrifft, decken sich im Wesentlichen mit den Resultaten der entsprechenden Subgruppenanalyse für den primären, angiographischen Endpunkt. Ein device oriented composite endpoint tritt für die im ST-Hebungsinfarkt intervenierten Patienten insgesamt seltener unter Einsatz eines bioresorbierbaren Stents auf, nämlich bei $8(6,1\%)$ der Probanden aus der BRS Gruppe vs. $6(9,4\%)$ der Patienten aus der EES Gruppe. Die Ergebnisse nach Intervention im NSTEMI sind vergleichsweise positiv für den persistierenden Everolimus freisetzenden Stent. So lässt sich ein device oriented composite endpoint hier bei $4(10,0\%)$ der Patienten mit Absorb Stent vermerken und tritt tatsächlich bei keinem der mittels Xience Stent intervenierten Patienten auf.

Entsprechend wäre den bisherigen Ergebnissen der ISAR-Absorb MI Studie zufolge, der Einsatz des bioresorbierbaren Absorb Stents eher im ST-Hebungsinfarkt als im Nicht-ST-Hebungsinfarkt angezeigt.

Abschließend geklärt werden konnte die Heterogenität der Ergebnisse nach Implantation des Absorb Stents im ST-Hebungsinfarkt vs. Nicht-ST-Hebungsinfarkt noch nicht. Man geht jedoch davon aus, dass die für den Nicht-ST-Hebungsinfarkt verantwortlichen koronararteriellen Plaques insgesamt inhomogener sind als die Läsionsstellen des ST-Hebungsinfarktes. Wie bereits erwähnt, heilt der bioresorbierbare Absorb Stent aktuellen Hypothesen zufolge, besser in eher monomorphe fibroatheromatöse Plaques mit dünner fibröser Kappe und großem nekrotischen Kern ein. (Sotomi, Onuma et al. 2016) Dies könnte daher mit ausschlaggebend für die bessere Performance des Absorb Stents im ST-Hebungsinfarkt sein und würde die genannte Theorie nochmals bestätigen.

Der Einsatz des Absorb Stents im akuten Myokardinfarkt ist bereits in der, auch schon im Abschnitt Material und Methoden/Hintergrund erwähnten TROFI II Studie untersucht worden. (Sabate, Windecker et al. 2016) Die Ergebnisse der ISAR-ABSORB-MI Studie und der TROFI II Studie sind hinsichtlich angiographischer und auch klinischer Daten gut miteinander vergleichbar. (Cassese, Katagiri et al. 2019) In einer Metaanalyse der beiden Studien von 2019, werden die Ergebnisse der beiden Studien noch einmal insbesondere in Bezug auf die Anwendung bioresorbierbarer vs. persistierender, Everolimus freisetzender Stents im akuten ST-Hebungsinfarkt betrachtet. (Cassese, Katagiri et al. 2019) Der prozentuale Stenosedurchmesser im angiographischen Follow-Up zeigt sich in den mit bioresorbierbaren vs. persistierenden Stents intervenierten Läsionsstellen insgesamt ohne signifikanten Unterschied bei $22,8 \pm 9,8\%$ vs. $23,6 \pm 11,2\%$. (Cassese, Katagiri et al. 2019)

Was man sich durch das allmähliche Verschwinden des starren Stent-Gerüsts aus dem Gefäßlumen im Rahmen des Einsatzes bioresorbierbarer Scaffolds ebenfalls erhofft hatte, war die Wiederherstellung einer normalen Gefäßphysiologie und Vasomotorik. Diese ist nach Intervention mit Drug-Eluting Stents nachweislich auch langfristig beeinträchtigt. (Hofma, van der Giessen et al. 2006, Pavasini, Serenelli et al. 2017) Im Rahmen der TROFI II Studie sind auch die endotheliale Funktion und Vasomotorik im Intervall nach BVS vs. EES Implantation im akuten ST-Hebungsinfarkt angeschaut worden. (Gomez-Lara, Brugaletta et al. 2018) Die Vasomotorik wurde dabei unter Einfluss von Acetylcholin zur Vasokonstriktion und Nitroglyzerin zur Vasodilation untersucht. (Gomez-Lara, Brugaletta et al. 2018) Die Analysen zeigen eine insgesamt verbesserte endotheliale Funktion in den mit bioresorbierbaren Scaffolds intervenierten Läsionsstellen und Gefäßen,

so dass auch dieser Anspruch an den Absorb Stent laut TROFI II erfüllt werden kann.(Gomez-Lara, Brugaletta et al. 2018)

4.3.Langzeitdaten nach Implantation des Absorb Stents-Ergebnisse der ISAR-Absorb MI Studie im breiteren Kontext

Trotz der im Rahmen der ISAR-Absorb MI Studie und der TROFI II Studie erhobenen, zunächst vielversprechenden Daten für den Einsatz des bioresorbierbaren Absorb Stents im akuten Myokardinfarkt, sollte dessen Implantation auch in diesem Kontext nach wie vor kritisch hinterfragt werden. Dies gilt vor allem auch in Hinblick auf Metaanalysen vorangegangener Studien, die die angiographischen und klinischen Langzeitdaten nach Implantation bioresorbierbarer Stents mit einbeziehen. (Cassese, Byrne et al. 2016, Ali, Gao et al. 2018) Infolge der Ergebnisse ebendieser Studien und Metaanalysen wird der Einsatz des Absorb Stents aktuell nicht mehr empfohlen und die Hersteller haben die Produktion momentan eingestellt.(Ali, Gao et al. 2018, Byrne, Stefanini et al. 2018)

In einer Metaanalyse von Januar 2018 beispielsweise, werden verschiedene Langzeitergebnisse aus Studien nach Implantation bioresorbierbarer Stents vs. Everolimus freisetzender Metallstents zusammengefasst.(Ali, Gao et al. 2018) Das Follow-Up Fenster für die genannten Studien liegt bei jeweils drei Jahren.

In der besagten Metaanalyse zeigt sich im langfristigen Follow-Up über drei Jahre, nach Koronarintervention mit dem bioresorbierbaren Absorb Stent eine vergleichsweise höhere Rate an sogenannten target-lesion-failures. Ein target-lesion-failure ist hier im Sinne eines Myokardinfarkts oder einer erneut erfolgten Revaskularisierung des initial gestenteten Gefäßbereichs definiert.(Ali, Gao et al. 2018) Auch eine Stent-Thrombose innerhalb der ersten drei Jahre nach Stentimplantation ist der Metaanalyse zufolge häufiger nach Implantation des bioresorbierbaren Scaffolds festzustellen.(Ali, Gao et al. 2018)

Ali, Gao et al. berücksichtigen in Ihrer Metaanalyse die Ergebnisse vier großer Studien, die allesamt die Kurz- und Langzeitergebnisse nach Implantation des bioresorbierbaren Absorb Stents und des Everolimus freisetzenden Xience Stents aus Kobalt-Chrom miteinander vergleichen.(Ali, Gao et al. 2018) Insgesamt werden die Daten von 3389 Patienten gesammelt betrachtet. 2164 dieser Patienten haben den Absorb Stent und 1255 den Xience Stent eingesetzt bekommen.(Ali, Gao et al. 2018) Abbildung 13 zeigt die zusammengefassten Ergebnisse der Metaanalyse. Hieraus ist insbesondere ersichtlich, dass es wie bereits erwähnt, mit dem Absorb Stent im Langzeit Follow-Up signifikant häufiger zu einem target-lesion-failure kommt.(Ali, Gao et al. 2018) Ein target-lesion-failure tritt laut Metaanalyse bei insgesamt 11,7% der mittels bioresorbierbarem Stent intervenierten Probanden vs. 8,1% der Patienten mit Xience Stent auf.(Ali, Gao et al. 2018) Es ist jedoch anzumerken, dass ein kardial bedingter Tod als weiterer Unterpunkt des target-lesion-failure in beiden Studiengruppen gleich häufig vorkommt, nämlich zu jeweils 1,1%.(Ali, Gao et al. 2018) Was die Stent-Thromboserate innerhalb von drei Jahren anbelangt, so liegt diese für die Absorb Gruppe bei 2,4% und für die Xience Gruppe bei 0,6%, ist also in der Absorb Gruppe ebenfalls höher.(Ali, Gao et al. 2018) Erwähnenswert ist außerdem, dass nach drei Jahren Follow-Up sowohl in der BRS als auch in der EES Gruppe insgesamt noch viele Studienteilnehmer unter dualer Plättchenhemmung stehen, jedoch alles in allem noch mehr Probanden aus der mit dem Absorb Stent intervenierten Gruppe.(Ali, Gao et al. 2018) Ohne die duale Plättchenhemmung käme es vermutlich noch häufiger zu einer Stent Thrombose. So gilt es, die direkten Ergebnisse der ISAR-ABSORB-MI Studie eher in einem weiteren Kontext und auch unter Einbezug anderer Studien und Metaanalysen zu sehen,

insbesondere weil sich das Follow-Up der ISAR-ABSORB-MI Studie auf 12 Monate begrenzt.

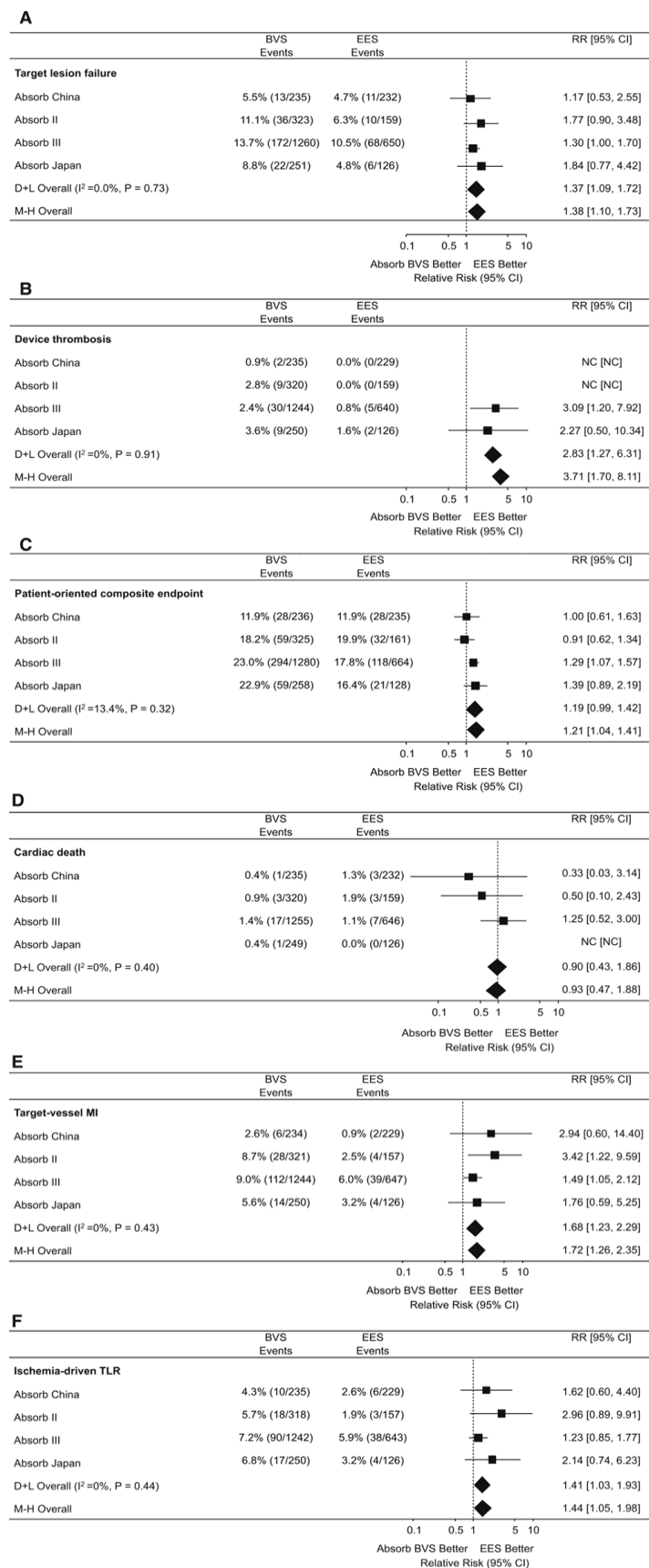


Abbildung 13: Kumulative Ergebnisse des klinischen Follow-Up über 3 Jahre aus den randomisierten Absorb Studien. Verglichen werden Daten nach Implantation des

bioresorbierbaren Absorb Stents vs. des Everolimus freisetzenden Xience Stents.(Ali, Gao et al. 2018)

Sicherlich spielt die adäquate periinterventionelle Vor- und Aufbereitung der Zielstelle für die Stent-Implantation eine wesentliche Rolle in Bezug auf den erfolgreichen Einsatz bioresorbierbarer Stents.(Ali, Gao et al. 2018) Diesbezüglich ebenso relevant ist die sorgfältige Auswahl hierfür geeigneter koronararterieller Läsionsstellen und Patientengruppen.(Ali, Gao et al. 2018) Die kurzfristigen Ergebnisse für den gezielten Einsatz bioresorbierbarer Scaffolds im akuten Koronarsyndrom scheinen zunächst vielversprechend.(Cassese, Katagiri et al. 2019) Die längerfristigen Resultate müssen noch genaueren Analysen unterzogen werden, insbesondere was das Auftreten eines target-lesion-failure bzw. einer Stent-Thrombose anbelangt.

In einer Subgruppenanalyse der AIDA Studie werden die Ergebnisse des 2-Jahres Follow Ups von Patienten mit Absorb Stent vs. Xience Stent nach Implantation im akuten Koronarsyndrom vs. bei chronischer koronarer Herzkrankheit vergleichend untersucht.(Tijssen, van der Schaaf et al. 2019) Die AIDA Studie (Amsterdam Investigator-Initiated Absorb strategy all-comers trial) hat sich grundsätzlich auch mit einem Vergleich des bioresorbierbaren Absorb Stents und des Everolimus freisetzenden Xience Stents in koronararteriellen Läsionen ganz allgemein befasst.(Woudstra, Grundeken et al. 2014)

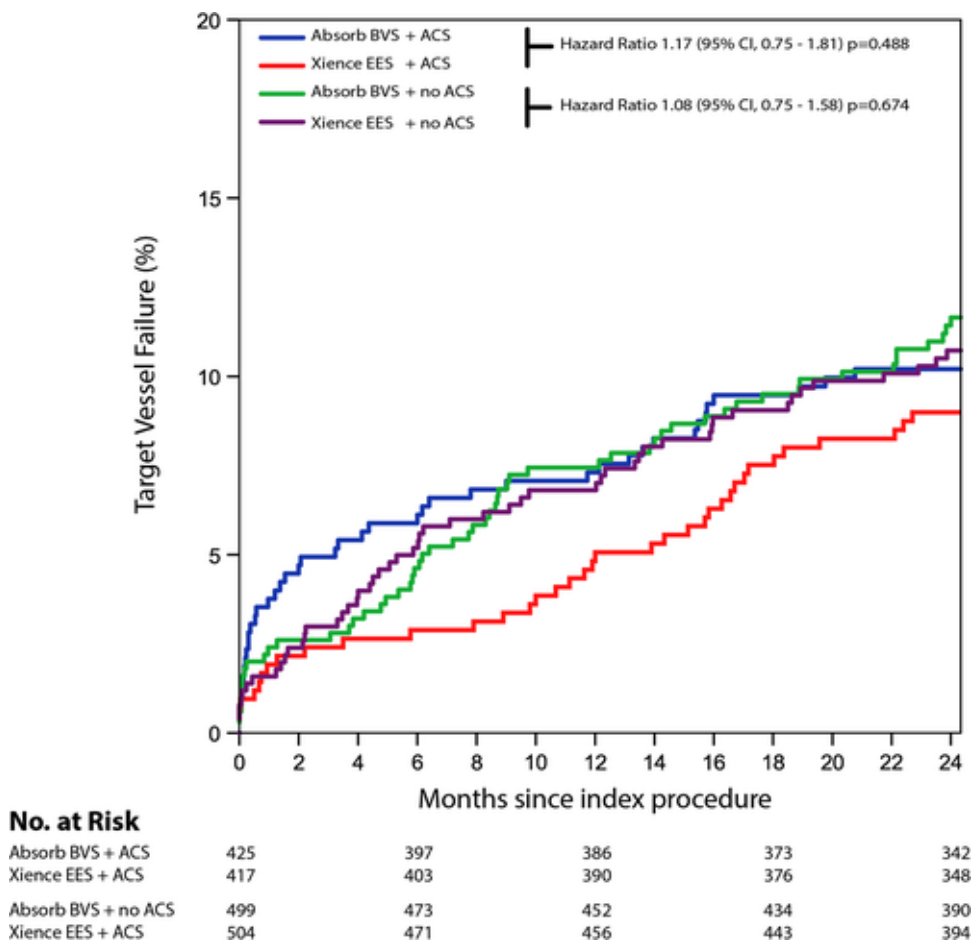


Abbildung 14: Target vessel failure nach Implantation eines Absorb Stents vs. Xience Stents. Prozentuale Häufigkeit eines target vessel failure für mittels bioresorbierbarem Absorb Stent bzw. Everolimus freisetzenden Xience Stent im akuten Myokardinfarkt vs. bei

chronischer koronarer Herzkrankheit intervenierten Patienten. Daten aus einer Subgruppenanalyse der AIDA Studie.(Tijssen, van der Schaaf et al. 2019)

Die Ergebnisse des 2-Jahres Follow Ups der AIDA Studie sind in der Subgruppenanalyse für die Patienten nach Stentimplantation im akuten Koronarsyndrom vs. bei chronischer koronarer Herzkrankheit konstant.(Tijssen, van der Schaaf et al. 2019) Insbesondere in Bezug auf das Auftreten eines target vessel failure, definiert als nötige Revakularisierung im Zielgefäß, Myokardinfarkt und kardial bedingter Tod, ergibt sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den genannten Untergruppen.(Tijssen, van der Schaaf et al. 2019) Ein target vessel failure innerhalb der ersten beiden Jahre, tritt bei den im akuten Koronarsyndrom intervenierten Patienten bei 10,2% der Probanden mit dem Absorb Stent und 9,0% der Probanden mit dem Xience Stent auf.(Tijssen, van der Schaaf et al. 2019) Für die im Rahmen einer chronischen koronaren Herzkrankheit behandelten Patienten liegen die Werte bei 11,7% für die Patienten mit Absorb Stent vs. 10,7% für die Probanden mit dem Xience Stent.(Tijssen, van der Schaaf et al. 2019) Graphisch veranschaulicht sind die entsprechenden Daten in Abbildung 14 dargestellt.

Somit ergibt sich der genannten Subgruppenanalyse zufolge, hinsichtlich des Risikos eines target vessel failure nach Implantation des Absorb Stent, kein signifikanter Vorteil für die im akuten Myokardinfarkt intervenierten Patienten.(Tijssen, van der Schaaf et al. 2019)

Was die Stent-Thrombose-Rate im 2-Jahres-Follow Up anbelangt, so ist diese sowohl nach Stent Implantation im akuten Myokardinfarkt, als auch nach Stent Implantation bei chronischer koronarer Herzkrankheit höher für die Patienten mit dem Absorb Stent.(Tijssen, van der Schaaf et al. 2019) Die Daten sind im Einzelnen auch in Abbildung 15 dargestellt.

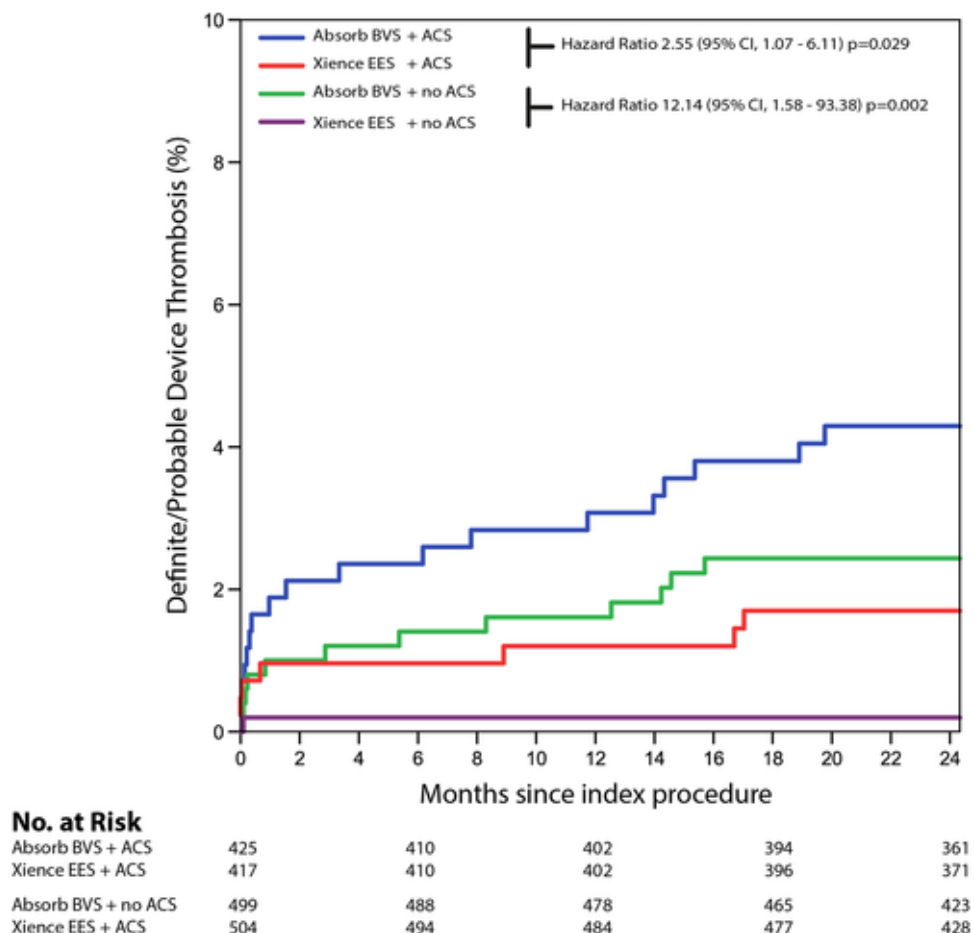


Abbildung 15: Stent Thrombose nach Implantation eines Absorb Stents vs. Xience Stents.

Prozentuale Häufigkeit einer definitiven oder wahrscheinlichen Stent-Thrombose für mittels bioresorbierbarem Absorb Stent bzw. Everolimus freisetzendem Xience Stent im akuten Myokardinfarkt vs. bei chronischer koronarer Herzkrankheit intervenierten Patienten. Daten aus einer Subgruppenanalyse der AIDA Studie.(Tijssen, van der Schaaf et al. 2019)

Die Zahlen liegen für die Studienteilnehmer mit akutem Koronarsyndrom bei 4,3% der Patienten mit Absorb Stent vs. 1,7% der Patienten mit Xience Stent. Was die Probanden mit chronischer koronarer Herzkrankheit anbelangt, so haben wir Werte von 2,4% vs. 0,3%.(Tijssen, van der Schaaf et al. 2019)

Somit scheint auch die längerfristige Stent-Thrombose Rate mit dem Absorb Stent nach Einsatz im akuten Koronarsyndrom vs. Implantation bei chronischer koronarer Herzkrankheit für die Studiensubgruppe mit akutem Koronarsyndrom nicht verringert, sondern sogar eher erhöht zu sein.(Tijssen, van der Schaaf et al. 2019)

Den Erkenntnissen aus der AIDA Studie zufolge, werden also die nach Therapie mit dem bioresorbierbaren Absorb Stent auftretenden Langzeit Komplikationen durch bevorzugten Einsatz des Stents bei Patienten im akuten Koronarsyndrom nicht limitiert.(Tijssen, van der Schaaf et al. 2019)

5.Zusammenfassung:

Im Rahmen der ISAR-Absorb MI Studie wird der Einsatz des bioresorbierbaren Absorb Stents im akuten Myokardinfarkt untersucht. Dabei werden die angiographischen und klinischen Ergebnisse nach Implantation des Absorb Stents, den angiographischen und klinischen Resultaten nach Einsatz eines Everolimus freisetzenden Stents aus Kobalt Chrom, d.h. eines bereits erprobten Drug-Eluting Stents, vergleichend gegenübergestellt.

Die Daten der ISAR-Absorb MI Studie zeigen, dass der getestete Absorb Stent, dem persistierenden Drug Eluting Stent im Follow-Up über ein Jahr nicht unterlegen ist.

Der prozentuale Stenosedurchmesser in der angiographischen Follow-Up Untersuchung 6-8 Monate nach Implantation, d.h. der ausschlaggebende Befund für den primären Endpunkt der Studie ist für die Interventions- und Kontrollgruppe der ISAR-ABSORB-MI Studie insgesamt vergleichbar. Die relevanten klinischen Daten für den sekundären Endpunkt der Studie beinhalten die Häufigkeit einer erneut notwendigen Revaskularisierung und Tendenz zur Ausbildung von Stent Thrombosen, sowohl an der Zielstelle des implantierten Stents als auch generell. Außerdem werden Komplikationen wie ein Myokardinfarkt oder kardiovaskulär bedingter Tod in den Analysen mitberücksichtigt. Auch hinsichtlich der für den sekundären Endpunkt relevanten Befunde, zeigen sich im Follow-Up über ein Jahr keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen.

Insbesondere scheint der Absorb Stent für eine Implantation im ST-Hebungsinfarkt geeignet zu sein, da sich an den entsprechenden Läsionsstellen im Follow-Up über ein Jahr noch einmal deutlich bessere angiographische und klinische Ergebnisse zeigen als nach Einsatz des Scaffolds im NSTEMI.

Trotz der zunächst vielversprechenden Daten aus dem 1-Jahres-Follow-Up der ISAR-Absorb MI Studie ist die Anwendung des Absorb Stents im akuten Myokardinfarkt noch kritisch zu hinterfragen. Vorangegangene Studien und Metaanalysen zum Einsatz des Absorb Stent generell, haben gezeigt, dass im Langzeit Follow-Up nach dessen Implantation eine erhöhte Restenosierungs- und Infarktneigung im intervenierten Bereich, sowie eine erhöhte Rate an Stent-Thrombosen auffällt. (Ali, Gao et al. 2018) Ob die Häufigkeit der genannten Spätkomplikationen durch den gezielten Einsatz des Absorb Stents im akuten

Myokardinfarkt oder speziell im ST-Hebungsinfarkt begrenzt werden kann ist noch nicht abschließend geklärt. Bisherigen Daten aus Subgruppenanalysen anderer Studien zufolge bringt der Einsatz des Absorb Stents im akuten Myokardinfarkt keinen signifikanten Vorteil, was das Auftreten von Spätkomplikationen anbelangt. (Tijssen, van der Schaaf et al. 2019) Weitere diesbezügliche Ergebnisse bleiben gespannt abzuwarten. Insbesondere interessant, sollte dabei auch der Vergleich der Langzeitergebnisse nach Einsatz des Absorb Stents im ST-Hebungsinfarkt vs. nicht ST-Hebungsinfarkt werden.

6.Literaturverzeichnis:

Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, 5. Auflage, 2019. Version 1

Gesundheitsberichterstattung des Bundes(GBE). Statistik der häufigsten Todesursachen 2003-2013

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK, Langfassung, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DOI: 10.6101/AZQ/000041.

2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

2017, ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

"<Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK.pdf>."

Ali, Z. A., et al. (2018). "Three-Year Outcomes With the Absorb Bioresorbable Scaffold: Individual-Patient-Data Meta-Analysis From the ABSORB Randomized Trials." Circulation **137**(5): 464-479.

Alraies, M. C., et al. (2017). "Diagnosis and management challenges of in-stent restenosis in coronary arteries." World J Cardiol **9**(8): 640-651.

Brugaletta, S., et al. (2012). "Everolimus-eluting ABSORB bioresorbable vascular scaffold: present and future perspectives." Expert Rev Med Devices **9**(4): 327-338.

Burns, D. M. (2003). "Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease." Prog Cardiovasc Dis **46**(1): 11-29.

Butany, J., et al. (2005). "Coronary artery stents: identification and evaluation." J Clin Pathol **58**(8): 795-804.

Byrne, R. A., et al. (2009). "Polymer coatings and delayed arterial healing following drug-eluting stent implantation." Minerva Cardioangiol **57**(5): 567-584.

Byrne, R. A., et al. (2018). "Report of an ESC-EAPCI Task Force on the evaluation and use of bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary intervention: executive summary." EuroIntervention **13**(13): 1574-1586.

Camenzind, E., et al. (2007). "Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern." Circulation **115**(11): 1440-1455; discussion 1455.

- Cannon, C. P., et al. (2000). "Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction." Jama **283**(22): 2941-2947.
- Cassese, S., et al. (2016). "Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials." Lancet **387**(10018): 537-544.
- Cassese, S., et al. (2019). "Angiographic and clinical outcomes of STEMI patients treated with bioresorbable or metallic everolimus-eluting stents. A pooled analysis of individual patient data from 2 randomized trials." EuroIntervention.
- Cheneau, E., et al. (2003). "Predictors of subacute stent thrombosis: results of a systematic intravascular ultrasound study." Circulation **108**(1): 43-47.
- Christiansen, E. H., et al. (2013). "Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial." Lancet **381**(9867): 661-669.
- Claessen, B. E., et al. (2014). "Stent thrombosis: a clinical perspective." JACC Cardiovasc Interv **7**(10): 1081-1092.
- Daemen, J., et al. (2007). "Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study." Lancet **369**(9562): 667-678.
- El-Menyar, A., et al. (2012). "Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry." Am J Emerg Med **30**(1): 97-103.
- Ellis, S. G., et al. (2015). "Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease." N Engl J Med **373**(20): 1905-1915.
- Fischman, D. L., 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.
- Ford, E. S. and C. J. Caspersen (2012). "Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies." Int J Epidemiol **41**(5): 1338-1353.
- Gami, A. S. and V. D. Garovic (2004). "Contrast nephropathy after coronary angiography." Mayo Clin Proc **79**(2): 211-219.
- Gomez-Lara, J., et al. (2018). "Long-Term Coronary Functional Assessment of the Infarct-Related Artery Treated With Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds or Everolimus-Eluting Metallic Stents: Insights of the TROFI II Trial." JACC Cardiovasc Interv **11**(16): 1559-1571.

Gordon, T., et al. (1981). "Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study." Arch Intern Med **141**(9): 1128-1131.

Grines, C. L., et al. (2007). "Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians." J Am Coll Cardiol **49**(6): 734-739.

Grundey, S. M., et al. (1999). "Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association." Circulation **100**(10): 1134-1146.

Hofma, S. H., et al. (2006). "Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation." Eur Heart J **27**(2): 166-170.

Hubert, H. B., et al. (1983). "Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study." Circulation **67**(5): 968-977.

Ibanez, B., et al. (2018). "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **39**(2): 119-177.

Johnson, L. W., et al. (1989). "Coronary arteriography 1984-1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications." Cathet Cardiovasc Diagn **17**(1): 5-10.

Jorge, C. and C. Dubois (2015). "Clinical utility of platinum chromium bare-metal stents in coronary heart disease." Med Devices (Auckl) **8**: 359-367.

Kastrati, A., et al. (1997). "Predictive factors of restenosis after coronary stent placement." J Am Coll Cardiol **30**(6): 1428-1436.

Kirtane, A. J., et al. (2009). "Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies." Circulation **119**(25): 3198-3206.

Kukreja, N., et al. (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.

Kwon, O., et al. (2017). "Early experience and favorable clinical outcomes of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease in Korea." Korean J Intern Med.

Lee, J. M., et al. (2015). "Comparison among drug-eluting balloon, drug-eluting stent, and plain balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis of 11 randomized, controlled trials." JACC Cardiovasc Interv **8**(3): 382-394.

Lee, K. W. and M. S. Norell (2008). "Management of 'no-reflow' complicating reperfusion therapy." Acute Card Care **10**(1): 5-14.

Leon, M. B., et al. (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.

Levine, G. N., et al. (2011). "2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions." Circulation **124**(23): e574-651.

Lu, C., et al. (2016). "The Safety and Efficacy of Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold: A Systematic Review." Clin Cardiol **39**(1): 48-55.

Maron, D. J., et al. (2018). "International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design." Am Heart J **201**: 124-135.

Meier, B. (2015). "The world's longest follow-up after percutaneous coronary intervention, 37 years and still going strong." Eur Heart J **36**(19): 1154.

Min, J. H. and M. H. Kang (2013). "Kounis syndrome presenting as very late stent thrombosis in an everolimus-eluting stent following wasp stings." Korean Circ J **43**(8): 561-564.

Morice, M. C., et al. (2002). "A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization." N Engl J Med **346**(23): 1773-1780.

Mukete, B. N., et al. (2016). "Safety and efficacy of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus durable polymer everolimus-eluting metallic stents assessed at 1-year follow-up: A systematic review and meta-analysis of studies." Int J Cardiol **221**: 1087-1094.

Nakazawa, G., et al. (2008). "Delayed arterial healing and increased late stent thrombosis at culprit sites after drug-eluting stent placement for acute myocardial infarction patients: an autopsy study." Circulation **118**(11): 1138-1145.

Niimi, N., et al. (2020). "Applicability and Eligibility of the International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) for Patients who Underwent Revascularization with Percutaneous Coronary Intervention." J Clin Med **9**(9).

Nobuyoshi, M., et al. (1988). "Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients." J Am Coll Cardiol **12**(3): 616-623.

- Oberhauser, J. P., et al. (2009). "Design principles and performance of bioresorbable polymeric vascular scaffolds." EuroIntervention **5 Suppl F**: F15-22.
- Onuma, Y., et al. (2009). "Ten-year follow-up of the IGAKI-TAMAI stent. A posthumous tribute to the scientific work of Dr. Hideo Tamai." EuroIntervention **5 Suppl F**: F109-111.
- Onuma, Y. and P. W. Serruys (2011). "Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization?" Circulation **123**(7): 779-797.
- Otsuka, F., et al. (2014). "Long-term safety of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the cobalt-chromium XIENCE V stent in a porcine coronary artery model." Circ Cardiovasc Interv **7**(3): 330-342.
- Pache, J., et al. (2003). "Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial." J Am Coll Cardiol **41**(8): 1283-1288.
- Pavasini, R., et al. (2017). "Effectiveness and safety of the ABSORB bioresorbable vascular scaffold for the treatment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials." J Thorac Dis **9**(Suppl 9): S887-s897.
- Pocock, S. J., et al. (2008). "Angiographic surrogate end points in drug-eluting stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials." J Am Coll Cardiol **51**(1): 23-32.
- Sabate, M., et al. (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.
- Scholz, K. H., et al. (2018). "Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial." Eur Heart J **39**(13): 1065-1074.
- Serruys, P. W., 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.
- Serruys, P. W., et al. (2012). "From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade?" Eur Heart J **33**(1): 16-25b.
- Serruys, P. W., et al. (2006). "Coronary-artery stents." N Engl J Med **354**(5): 483-495.
- Serruys, P. W., et al. (2009). "A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods." Lancet **373**(9667): 897-910.

Sotomi, Y., et al. (2016). "Impact of Implantation Technique and Plaque Morphology on Strut Embedment and Scaffold Expansion of Polylactide Bioresorbable Scaffold- Insights From ABSORB Japan Trial." Circ J **80**(11): 2317-2326.

Stefanini, G. G., et al. (2017). "State of the art: coronary artery stents - past, present and future." EuroIntervention **13**(6): 706-716.

Stefanini, G. G. and D. R. Holmes, Jr. (2013). "Drug-eluting coronary-artery stents." N Engl J Med **368**(3): 254-265.

Stefanini, G. G., et al. (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.

Stettler, C., et al. (2007). "Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis." Lancet **370**(9591): 937-948.

Stone, G. W., et al. (2016). "1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis." Lancet **387**(10025): 1277-1289.

Stone, G. W., et al. (2011). "Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial." Lancet **377**(9784): 2193-2204.

Tavakol, M., et al. (2012). "Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review." Glob J Health Sci **4**(1): 65-93.

Tijssen, R. Y. G., et al. (2019). "Clinical outcomes at 2 years of the Absorb bioresorbable vascular scaffold versus the Xience drug-eluting metallic stent in patients presenting with acute coronary syndrome versus stable coronary disease-AIDA trial substudy." Catheter Cardiovasc Interv.

Vasan, R. S., et al. (2001). "Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease." N Engl J Med **345**(18): 1291-1297.

Windecker, S., et al. (2014). "2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)." Eur Heart J **35**(37): 2541-2619.

Wong, A. and C. Chan (2004). "Drug-eluting stents: the end of restenosis?" Ann Acad Med Singapore **33**(4): 423-431.

Woudstra, P., et al. (2014). "Amsterdam Investigator-initiated Absorb strategy all-comers trial (AIDA trial): a clinical evaluation comparing the efficacy and performance of ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold strategy vs the XIENCE family (XIENCE PRIME or XIENCE Xpedition) everolimus-eluting coronary stent strategy in the treatment of coronary lesions in consecutive all-comers: rationale and study design." Am Heart J **167**(2): 133-140.

Wykrzykowska, J. J., et al. (2017). "Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI." N Engl J Med **376**(24): 2319-2328.

Yamaji, K., et al. (2017). "Mechanisms of Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis: The INVEST Registry." J Am Coll Cardiol **70**(19): 2330-2344.

Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R., Mann, D., Tomaselli, G. (2019), Braunwald's Heart Disease, A Textbook Of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition, Elsevier

Zhu, H. and Y. Zhang (2016). "Life and Death Partners in Post-PCI Restenosis: Apoptosis, Autophagy, and The Cross-talk Between Them." Curr Drug Targets.

7. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Anzahl der Todesfälle aufgrund chronisch ischämischer Herzkrankheit bzw. akutem Myokardinfarkt.** Grafik aus: Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Statistik der häufigsten Todesursachen 2003-2013. Seite 4
- Abbildung 2: CCS- Klassifikation der koronaren Herzkrankheit.** Grafik aus: Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK, Langfassung, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DOI: 10.6101/AZQ/000041. Seite 6
- Abbildung 3: Die erste Perkutane Koronarintervention.** Koronarangiographien des Patienten, bei dem im Jahre 1977 durch Andreas Grüntzig, zum ersten Mal überhaupt eine perkutane Koronarintervention vollzogen wurde. Abbildung aus (Meier 2015) Seite 10
- Abbildung 4: Minimaler Lumendurchmesser als Marker für die Restenoserate nach Stentimplantation vs. nach Ballondilatation ohne Stentimplantation.** Abbildung aus (Fischman, Leon et al. 1994) Seite 12
- Abbildung 5: Restenoserate nach Implantation von Drug-Eluting vs. Bare Metal Stents.** Abbildung aus (Morice, Serruys et al. 2002) Seite 13
- Abbildung 6: Intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen nach Implantation des bioresorbierbaren Absorb Stents.** Abbildung aus (Serruys, Ormiston et al. 2009) Seite 17
- Abbildung 7: Prä- und postinterventionelle Angiographie bei Stent-Thrombose der LAD.** Abbildung aus (Min and Kang 2013) Seite 21
- Abbildung 8: Biodegradation der bioresorbierbaren Stents.** Abbildung aus (Onuma and Serruys 2011) Seite 24
- Abbildung 9: Optical frequency domain imaging nach Implantation von Absorb Stent vs. Xience Stent.** Abbildung aus (Sabate, Windecker et al. 2016) Seite 26
- Abbildung 10: Darstellung des bioresorbierbaren ABSORB Stents von Abbott Vascular.** Abbildung aus (Oberhauser, Hossainy et al. 2009) Seite 27
- Abbildung 11: Prozentuale Stenosierung nach Stenting mit BRS vs. EES im Intervall von 6-8 Monaten.** Seite 36
- Abbildung 12: Auftreten eines device oriented composite endpoint nach Implantation von BRS vs. EES.** Seite 38
- Abbildung 13: Kumulative Ergebnisse des klinischen Follow-Up über 3 Jahre aus den randomisierten Absorb Studien.** Abbildung aus (Ali, Gao et al. 2018) Seite 47
- Abbildung 14: Target vessel failure nach Implantation eines Absorb Stents vs. Xience Stents.** Abbildung aus (Tijssen, van der Schaaf et al. 2019) Seite 48

Abbildung 15: Stent Thrombose nach Implantation eines Absorb Stents vs. Xience Stents.
Abbildung aus (Tijssen, van der Schaaf et al. 2019)

Seite 49

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung von Grundcharakteristika und Risikofaktoren der Patientenkollektive der beiden Studiengruppen (BRS und EES)	Seite 33
Tabelle 2: Gegenüberstellung von Charakteristika der Interventionsstellen und der Interventionsdurchführung der BRS und EES Gruppe	Seite 35
Tabelle 3: Medikation bei Entlassung nach BRS vs. EES Implantation	Seite 36
Tabelle 4: Ergebnisse der koronarangiographischen Follow-Up Untersuchung, 6-8 Monate nach Stentimplantation	Seite 37
Tabelle 5: Ergebnisse des klinischen Follow-Up nach einem Jahr	Seite 38
Tabelle 6: Subgruppenanalyse für die prozentuale Stenosierung der gestenteten Gefäßsegmente in der Koronarangiographie nach 6-8 Monaten	Seite 40
Tabelle 7: Subgruppenanalyse für die Ergebnisse des klinischen Follow-Ups nach 12 Monaten (Auftreten von device oriented clinical events)	Seite 41

9.Danksagung

Ich danke Hr. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz, Chefarzt der Abteilung für Kardiologie am Klinikum rechts der Isar sowie Hr. Prof. Dr. Heribert Schunkert, Chefarzt der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum München für die Möglichkeit, an den von Ihnen geleiteten Zentren zu promovieren.

Weiterhin danke ich Hr. PD Dr. Simon Schneider für die geduldige und freundliche Unterstützung und fachlichen Rat bei der Umsetzung der Promotion.

Ein besonderer Dank gilt zudem den Mitarbeitern der Studienzentren des Klinikum rechts der Isar und Deutschen Herzzentrum München für die zuverlässige Mitarbeit bei der Datenerhebung und Dokumentation für die ISAR Absorb MI Studie.

Ich möchte mich auch bei allen an der ISAR Absorb MI Studie teilnehmenden Probanden bedanken, ohne die unsere Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Persönlich danke ich meinen Freunden, meinen Eltern und meiner Familie für die geduldige Unterstützung und Motivation bei der Promotion und beim Schreiben der Dissertation.