

Medizinische Klinik und Poliklinik I
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Steffen Massberg

**Geschlechtsspezifische Unterschiede im Langzeitverlauf nach Implantation
eines bioresorbierbaren Absorb-Stents zur Behandlung von Patienten mit
koronarer Herzerkrankung**

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

Vorgelegt von

Schmidt, Wolfgang

aus Weiden

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Julinda Mehilli

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Rüdiger Lange
Prof. Dr. Nikolaos Tsilimparis

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Moritz Baquet

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

Tag der mündlichen Prüfung: 10.06.2021

Inhaltsverzeichnis

1. 1 Hintergrund	8
1.1. Einführung	8
1.2. Epidemiologie der KHK	9
1.3. Risikofaktoren der KHK	9
1.4. Pathogenese der Arteriosklerose	10
1.5. Koronare Herzerkrankung bei Frauen	12
1.6. Geschichtliche Entwicklung des koronaren Stentings	14
1.7. Bioresorbierbare Stent	16
1.7.1. Aufbau	16
1.7.2. Funktionalität	17
1.7.3. Vorteile der BVS	19
1.7.4. Everolimus und seine Wirkweise	19
1.7.5. Vergleich zwischen BVS und aktuellen DES	20
1.7.6. Klinischer Vergleich der Stents in Studien	21
2. Zielsetzung der Arbeit	23
3. Methodik	24
3.1. Studienpopulation	24
3.2. Studienprozedere	25
3.3. Definitionen der Endpunkte	26
3.4. Quantitative Analyse der Koronarangiographie	27
3.5. Statistische Analyse	28
3.6. Definitionen	29
4. Ergebnisse	34
4.1. Patientencharakteristika	34
4.2. Basal- und Läsionscharakteristika	35
4.3. Klinische Ergebnisse	37
5. Diskussion	40
5.1. Limitationen der Studie	44
6. Zusammenfassung	45
6.1. Auswirkungen auf die tägliche Praxis	45
7. Literaturverzeichnis	46
8. Danksagung	54
9. Eidesstattliche Vericherung	55

Abkürzungsverzeichnis:

ACS	Acute Coronary Syndrom (Akutes Koronarsyndrom)
ARC	Academic Research Consortium
BMS	Bare-Metal Stent (unbeschichteter Stent)
BVS	Bioresorbable vascular scaffold (bioresorbierbarer Absorb-Stent)
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase vom Myokardtyp
CSF	Colony Stimulating Factor
DES	Drug- Eluting Stent (Medikamente freisetzender Stent)
DOCE	Device-oriented composite Endpoint
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HDL	High-density Lipoprotein
Hs-Troponin	high-sensitivity Troponin
KHK	koronare Herzerkrankung
LDL	Low-density Lipoprotein
LLL	Late lumen loss
LST	Late Stent thrombosis (späte Stentthrombose)
MACE	Major adverse cardiac events
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
mm	Millimeter
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin (Ziel des Rapamycins)
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OCT	optische Kohärenztomographie
PCI	Perkutane Koronarintervention
PDLLA	poly-DL-lactic acid (Poly-D,L-Laktid)
PLLA	Polylactic acid (Polymilchsäuren)
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
QCA	Quantitative coronary angiography
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLR	Target lesion revascularization
TVR	Target vessel revascularization

TV-MI	Target Vessel Myocardial Infarktion
μg	Mikrogramm
$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Mikrogramm pro Quadratcentimeter
$\mu\text{g}/\text{ml}$	Mikrogramm pro Milliliter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehung der Arteriosklerose	11
Abbildung 2: Architektur des BVS-Stents	16
Abbildung 3: Phasen nach BVS-Implantation	17
Abbildung 4: Vergleich zwischen Xience V DES und Absorb BVS	20
Abbildung 5:	37
A: TLF	37
B: gesicherte Stentthrombose	37
C: TLR	37
D: Unabhängige Prädiktoren für TLR	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baseline Charakteristika der Patienten	34
Tabelle 2: Läsions- und prozedurale Charakteristika	36
Tabelle 3: Ergebnisse des 2 Jahres-Follow-Up	38
Tabelle 4: Multivariable Prädiktoren des TLF und der TLR nach 2 Jahre	39

1 Hintergrund

1.1 Einführung

Bioresorbierbare Stents repräsentieren eine Neuheit und innovative Alternative in der Therapie der koronaren Herzkrankheit im Vergleich zu dauerhaft im Gefäßsystem verbleibenden metallischen Drug-Eluting Stents (DES). Es bestand die Annahme, dass nach der Resorption des Stentgerüsts weniger unerwünschte Ereignisse im Langzeitverlauf auftreten. Nach anfangs vielversprechenden Ergebnissen vor allem im ersten Jahr (S. G. Ellis et al., 2015) (Kimura et al., 2015) konnten die aktuellen Langzeitdaten die ersten Bedenken hinsichtlich erhöhter Restenose- und Verschlussraten des bioresorbierbaren Stents im Vergleich zu aktuellen DES bestätigen (Serruys, Chevalier, et al., 2016).

Ungeachtet der unerwartet hohen Raten für unerwünschte Ereignisse bioresorbierbarer Stents in der gesamten Studienpopulation konnte Shreeniva et al. in einer Meta-Analyse keine Unterschiede zwischen Frauen und Männern mit koronarer Herzkrankheit im Hinblick auf Stent- oder patientenbezogene kombinierte Endpunkte 2 Jahre nach Implantation feststellen (Shreenivas et al., 2017). Frauen entwickeln generell erst 5-10 Jahre später und zudem eine weniger stark ausgeprägte koronare Herzkrankheit im Vergleich zu Männern (Mehilli et al., 2000).

Das Risikoprofil von Frauen und Männern vor Koronarintervention (PCI) unterscheidet sich wesentlich. Frauen leider häufiger an Diabetes mellitus und es besteht im Schnitt ein geringerer Gefäßdurchmesser der Herzkranzgefäße, beides bekannte Risikofaktoren für eine Restenose des intervenierten Zielgefäßes (Mehilli et al., 2003). Vorangehende Studien zeigten wegen der genannten Unterschiede der beiden Geschlechter sowie aufgrund weiterer Komorbiditäten bei Frauen eine deutlich erhöhte Rate an ischämischen Ereignissen und eine erhöhte Mortalität im Krankenhaus nach PCI, vor allem wenn sie sich aufgrund eines akuten Koronarsyndrom (ACS) vorstellten (Kunadian et al., 2017) (Lansky et al., 2012).

1.2 Epidemiologie:

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist nach wie vor die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen. 2015 litten 6,6% der Frauen und 9,6% der Männer an einer koronaren Gefäßerkrankung. 13,3% der Todesfälle bei Frauen und 15,6% aller Todesfälle bei Männern sind auf die KHK zurück zu führen. Dies zeigt die enorme sozialmedizinische und gesundheitspolitische Bedeutung der koronaren Herzerkrankung (Schmidt, Jacobsen, Lash, Botker, & Sorensen, 2012) ("Sterbefälle, Sterbeziffern (ab 1998); Gesundheitsberichtserstattung des Bundes) (Roger et al., 2012).

In den letzten Jahren sank die Rate an KHK-assoziierten Todesfällen stetig, aufgrund verbesserter Präventionsprogramme und der Optimierung der Therapieoptionen (Ford et al., 2007).

1.3 Risikofaktoren der KHK:

Die Risikofaktoren sind endogene oder exogene Noxen, die einen veränderten Stoffwechsel der Endothelzellen bedingen. Das Risiko der Entstehung einer Arteriosklerose steigt bei Vorliegen einer Kombination mehrerer Faktoren. Bei Männern ohne Risikofaktoren zeigen sich in 2% neue arteriosklerotische Veränderung, bei Vorliegen von mehr als 3 Risikofaktoren erhöht sich die Inzidenz auf 11,4% (Da Silva, Widmer, Ziegler, Nissen, & Schweizer, 1979).

Als Hauptrisikofaktoren für das Auftreten einer KHK gelten Nikotinabusus, Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen. Die sinkende Rate an Todesfällen lässt sich anhand des verbesserten Gesundheitsverhalten der Bevölkerung erklären. Die Zahl der Raucher ist in den letzten Jahren gefallen, darüber hinaus erfolgt zunehmend eine adäquatere und leitliniengerechte Behandlung der Hypertonie und der Fettstoffwechselstörungen (Prugger et al., 2012) (Scheidt-Nave et al., 2013) (Lampert, 2011). Aufgrund des erhöhten Wohlstandes der Bevölkerung und einer Zunahme der Bewegungsarmut zeichnet sich ein Anstieg der Adipositas und folglich des Diabetes mellitus ab (Mensink et al., 2013).

Die aktuelle Therapie der KHK beachtet die interpersonellen Unterschiede, sowie die individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren jedes Patienten und kann so wirkungsvoll optimiert werden um Folgeschäden effektiv zu reduzieren (Perk et al., 2012).

1.4 Pathogenese der Arteriosklerose:

Die genannten Risikofaktoren bedingen zuerst eine Gefäßschädigung, die eine endotheliale Dysfunktion und chronische Inflammation zur Folge haben. Die bedeutendsten Faktoren sind hierbei ein erhöhtes und verändertes Low-Density Lipoprotein (LDL), die freien Radikale des Zigarettenrauchs, Hypertonie und Diabetes Mellitus (Ross, 1986).

Die endotheliale Dysfunktion verändert die homöostatischen Fließeigenschaften und führt zu einer vermehrten Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten. Darüber hinaus besitzt das Endothel am Ort der Schädigung prokoagulatorische Eigenschaften und setzt vasoaktive Substanzen, Zytokine und Wachstumsfaktoren frei. Diese chronische Inflammation führt zur Proliferation glatter Muskelzellen und zur Immigration von Monozyten und spezifischen T-Lymphozyten (Jonasson, Holm, Skalli, Bondjers, & Hansson, 1986).

Oxidiertes oder glykosiliertes LDL ist einer der Hauptfaktoren für die Schädigung des Endothels und der glatten Muskulatur (Griendling & Alexander, 1997).

Nach Einlagerung von LDL in das Endothel erfolgt die weitere Oxidation und die Aufnahme in Makrophagen. Dies führt zur Bildung von Lipidperoxiden und fördert die Akkumulation von Lipidestern, was zur Bildung von Schaumzellen (Foam-Cells) führt. Dieses veränderte LDL wirkt chemotaktisch für Monozyten und führt zur Hochregulierung des Colony-Stimulating Faktors (CSF) für Makrophagen und fördert den weiteren Eintritt von Monozyten in die Läsion. Dies führt zur Bildung der Fatty Streaks. Diese bestehen aus transformierten Makrophagen, welche sich durch eine Akkumulation von Lipidtropfen in ihrem Zytoplasma auszeichnen. (Quinn, Parthasarathy, Fong, & Steinberg, 1987).

Die Makrophagen und T-Lymphozyten setzen hydrolytische Enzyme, Zytokine und Wachstumsfaktoren frei, welche zu einer weiteren Gefäßschädigung und im Verlauf zur fokalen Nekrose führen (Tedgui & Mallat, 2006) (Shah, 1996).

Die beschriebenen Mechanismen führen zur Bildung eines fibrösen Gewebes, das die Vergrößerung und Umstrukturierung der Läsion zu Folge hat. Es kommt zu Bildung eines fibrösen Plaques mit fibrösem Belag, der den Kern aus nekrotischem Gewebe und Lipiden bedeckt. Nach weiterer Vergrößerung der Läsion ragt diese in das Gefäßlumen vor und führt zur Veränderung der Flusseigenschaften des Blutes. Nach weiterer Größenzunahme kommt es zur Ausdünnung der fibrösen Deckschicht des Plaques. Erreicht dieser eine kritische Größe, kann es zur Ruptur des Plaques und zur Thrombosebildung kommen. Dies führt zu den Symptomen der Instabilen Angina Pectoris oder zum Myokardinfarkt (Shah, 1996) (Davies, 1990).

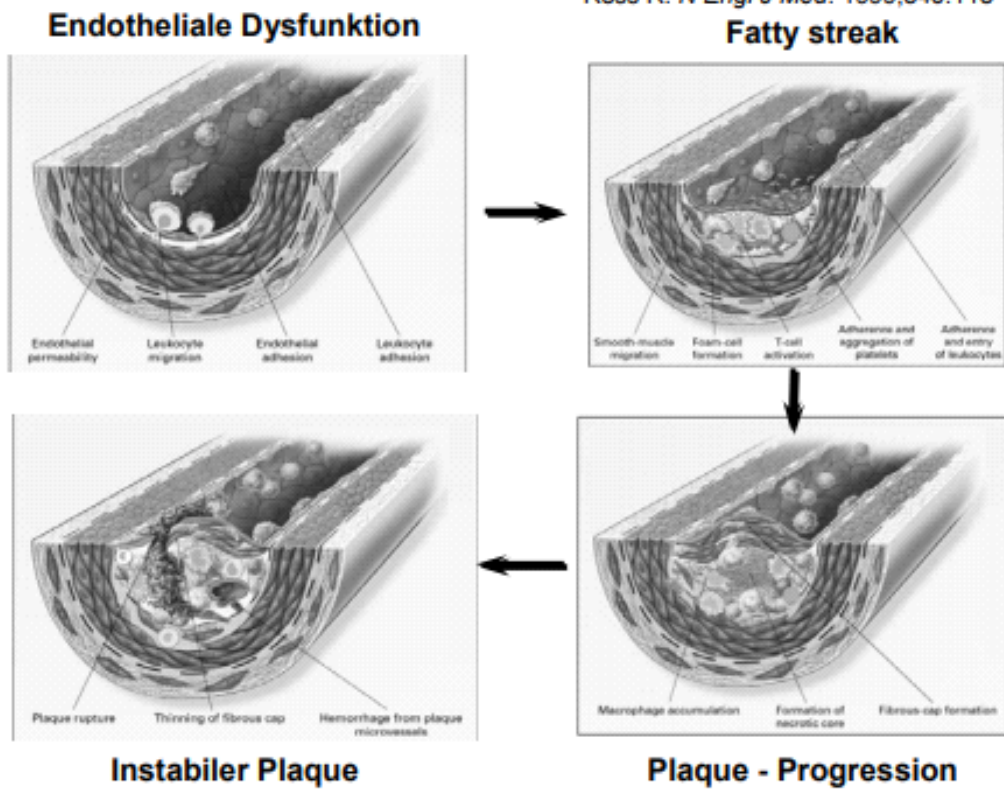


Abbildung 1; Die Entstehung der Arteriosklerose von der endothelialen Dysfunktion bis hin zur Plaquebildung (Ross, 1999).

1.5 Koronare Herzkrankheit bei Frauen

Genau wie bei den Männern ist die KHK die häufigste Todesursache bei Frauen. Während die Rate an Myokardinfarkten bei Männern stetig abnahm, zeigte sich ein Anstieg bei den Frauen im selben Zeitraum (Roger et al., 2010). Das Risiko für Frauen wird oft unterschätzt, da die KHK im Schnitt erst 10 Jahre später klinisch manifest wird. Es zeigen sich geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pathophysiologie, des Weiteren präsentieren Frauen oft andere Symptome und Beschwerden. Bei Frauen überwiegt die endotheliale Dysfunktion, sie weisen kleinere koronare Gefäßdurchmesser auf und leiden eher unter einer diffusen Arteriosklerose. Im Vergleich zu Männern ist die Ursache der myokardialen Ischämie weniger oft ein Verschluss der Herzkranzgefäße (Aziz, 2014).

Frauen und Männer haben prinzipiell die identischen, bereits erwähnten klassischen Risikofaktoren für die Entstehung der KHK, wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, eine positive Familienanamnese und eine chronische Nierenerkrankung, Rauchen sowie eine Vorgeschichte von KHK. Jedoch weist Rauchen bei Frauen einen höheren Einfluss auf, da es die östrogenabhängige Vasodilatation der Endothelzellen herab reguliert (Vanhoutte, Shimokawa, Feletou, & Tang, 2017). Spezifische Risikofaktoren für Frauen sind die Postmenopause, die Hysterektomie, sowie Komplikationen in der Schwangerschaft, wie Präeklampsie oder Gestationsdiabetes. Bei Auftreten dieser Komplikationen verdoppelt sich das Risiko an einer KHK zu erkranken, aufgrund des frühzeitigen Auftreten von Hypertonie und Diabetes mellitus (Heida et al., 2015). Nach Eintritt in die Postmenopause steigt das Risiko für das Fortschreiten der KHK. Der Grund hierfür liegt an einer Zunahme des Körpergewichts, an einer veränderten Fettverteilung, vor allem einer Erhöhung des viszeralen Fetts. Dies führt zu einem erhöhtem Auftreten der anderen Risikofaktoren, allen voran des Diabetes mellitus und der Hypertonie. Diabetes stellt bei Frauen einen der potentesten Risikofaktoren dar, dies zeigt sich in einem 50%igen höherem relativen Risikos eine schwerwiegende KHK zu erleiden im Vergleich zu Männern (Huxley, Barzi, & Woodward, 2006). Des Weiteren weisen Frauen in der Postmenopause ein verändertes Lipidprofil auf, wobei der Gesamtcholesterin- und LDL-Spiegel steigen, ohne Anstieg des protektiven HDL-Cholesterins. Ebenfalls steigt der systolische Blutdruck, vor allem bei Frauen, die älter als 75 Jahre alt sind. Dies führt zu einer isolierten linksventrikulären Hypertrophie, zu einer Entstehung der diastolischen Herzinsuffizienz und zu einer Zunahme von zerebrovaskuläre Erkrankungen (Vasan et al., 2001). Frauen zeigen ein identisches Ausmaß an Arteriosklerose, aber einen histopathologischen Unterschied in der Genese und Aufbau der Plaques. Diese sind fibrotischer und beinhalten weniger lipidhaltige Schaumzellen, was eine höhere Stabilität birgt und daher ein geringeres Risiko für Plaquerupturen und Thrombosen beinhaltet. Der Grund hierfür ist noch nicht abschließend geklärt, der Unterschied wird dem Einfluss von Östrogen und genetischen Ursachen

zugeschrieben (Christine, Steve, Anthony, & Gill, 1995). Aufgrund dieser Divergenz präsentieren Frauen andere Symptome der KHK als Männer.

Frauen präsentieren sich häufiger mit instabiler Angina Pectoris als mit NSTEMI (37% vs. 27%). Männer hingegen zeigen öfter STEMI oder plötzlicher Herztod (62% vs 42%). Die typischen EKG-Veränderungen treten bei Frauen weniger oft auf als bei Männern (28% vs 35%) (Mosca et al., 2011). Beim Auftreten von ACS weisen Frauen generell mildere Symptome auf und berichten häufiger über plötzliche körperliche Schwäche, Dyspnoe oder Müdigkeit. Der typische Brustschmerz des ACS zeigt sich bei Frauen eher als Rückenschmerzen, epigastrische Beschwerden oder als Armschwäche (Canto et al., 2012) (Bugiardini & Bairey Merz, 2005). Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede, vor allem der Mortalität stehen in Zusammenhang mit einem ausgeprägtem Risikoprofils bei Frauen, einem kleineren Durchmesser der Koronargefäße, sowie einer oftmals unzureichenden Therapie der Risikofaktoren und der KHK.

1.6 Geschichtliche Entwicklung des koronaren Stentings

Die ersten in der klinischen Routine verwendeten Stents bestanden rein aus rostfreien Stahl oder Nitinol. Die Expansion im koronaren Gefäß erfolgte entweder selbstständig oder mittels Ballon. Die Entwicklung dieser Bare Metal Stents (BMS) erfolgte zur Therapie der Komplikationen der reinen Ballonangioplastie, sowie zur Erhaltung des Therapieerfolgs bei Rekanalisation von akuten Gefäßverschlüssen (Serruys, Kutryk, & Ong, 2006). In verschiedenen Studien zeigten sich nach reiner Ballonangioplastie Restenoseraten von bis zu 60% (Van Belle et al.; 1999). Zwei große Studien wiesen die Überlegenheit der BMS im Vergleich zur bisher etablierten Ballondilatation nach (Serruys et al., 1994) (Fischman et al., 1994).

Im Langzeitverlauf zeigte sich jedoch aufgrund der natürlichen Bildung einer Neointima durch Migration und Proliferation von endothelialen glatten Muskelzellen eine relevante In-stent-Restenose in 20-30% der Fälle (Hoffmann et al., 1996). Die signifikante erhöhte Morbidität und Mortalität führte zur Entwicklung von neuartigen Drug-Eluting Stents (DES), mit dem Ziel die überschießende neointimale Hyperplasie zu reduzieren.

Diese Polymer-beschichteten Metallstents sezernieren kontinuierlich lokal antiproliferative Substanzen. Stentplattformen, die mittels Sirolimus (mTor-Inhibitor) und des Paclitaxel (Mikrotubuli-Destabilisator) beschichtet wurden, zeigten signifikant geringere Revaskularisations- und Restenoseraten (Morice et al., 2002) (Moses et al., 2003). Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse in den ersten Studien erfolgte bald die Verwendung von DES in komplexen Läsionen und chronisch verschlossenen Koronargefäßen. Jedoch ergaben die ersten Mittel- und Langzeitstudien eine signifikant erhöhte Rate an späten Stentthrombosen (LST) (Camenzind, Steg, & Wijns, 2007). In Autopsien und histopathologische Studien zeigten eine verzögerte Einheilung der Stentstreben in die Gefäßwand, und das Voranschreiten einer Neoatherosklerose, beide Faktoren fördern die Entstehung einer LST (Joner et al., 2006) (Nakazawa, Finn, et al., 2011). Um Stent-assoziierte Komplikationen aufgrund der verzögerten Einheilung reduzieren zu können wurde eine duale Plättchen hemmende Therapie etabliert, die über einen bestimmten Zeitraum nach Stentimplantation eingenommen werden muss.

Die aktuelle Generation der DES nutzt dünnere Cobalt-Chrom Legierungen, neue Polymere, sowie neue antiproliferative Substanzen wie Everolimus oder Zotarolimus, die zu einer weiteren Reduktion der Restenose- und Thromboserate führen sollen. Die durchgeführten klinischen Studien, wie beispielsweise die SPIRIT-Studien oder die COMPARE-Studie ergaben eine geringere Rate an Stentthrombosen, sowie weniger schwerwiegende kardiale Ereignisse (MACE) im Vergleich zu DES der ersten Generation (Tsuchida et al., 2005) (Serruys, Ruygrok, et al., 2006) (Stone et al., 2009) (Nikolsky et al., 2009) Der Polymer-beschichtete persistierende Fremdkörper unterhält eine chronische Entzündungsreaktion im Gefäßendothel, was zu einer verzögerten Endothelheilung führt, ein thrombogenes Milieu schafft und eine Neoatherosklerose bedingen kann (Nakazawa, Otsuka, et al., 2011). Diese Faktoren prädestinieren für eine späte

Stentthrombose. Um diesen Komplikationen zu entsprechen, entstand die Idee von vollständig bioresorbierbaren Stents.

1.7 Bioresorbierbare Stents – BVS, Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien, USA

1.7.1 Aufbau:

Der bioresorbierbare BVS Stents besteht aus der Trägersubstanz Polylaktid mit hohem Molekulargewicht (PLLA). Dies ist ein Polymer aus vielen aneinander gebundenen Milchsäuremolekülen, sowie aus einer kombinierten Trägerplattform mit antiproliferativem Agens, bestehend aus einem racemischen Gemisch von L- und D-Milchsäuremolekülen (PDLLA) und Everolimus (Garcia-Garcia et al., 2009) (Tanimoto et al., 2007).

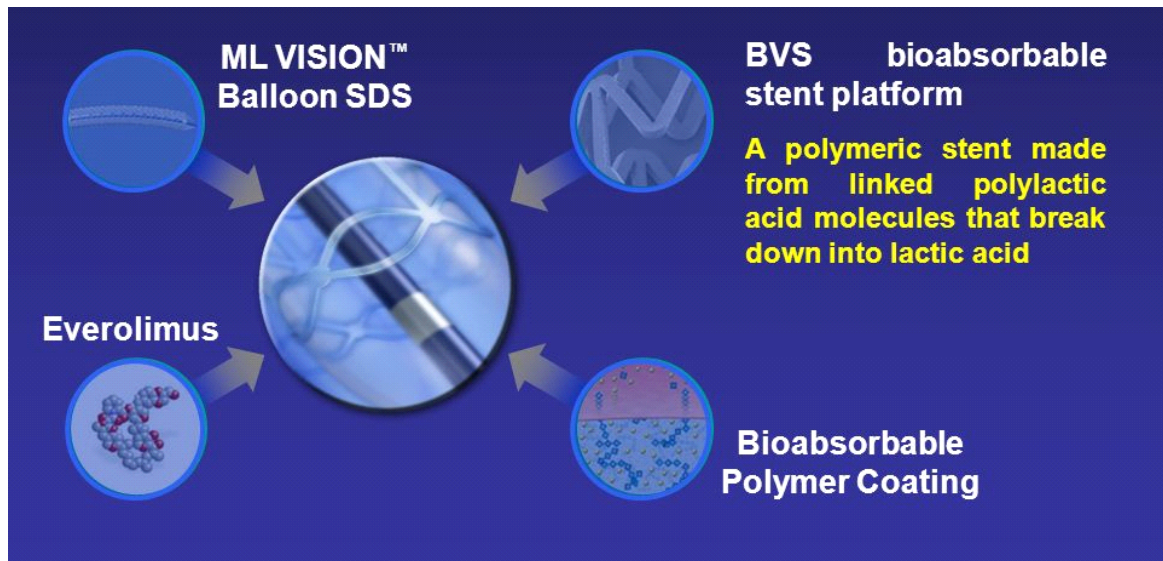


Abbildung 2. Architektur des BVS von Abbott Vascular (McDaniel, 2018).

Der Stent besitzt eine Stentstrebendicke von 150µm. Die Absorptionszeit beträgt im Mittel 36 Monate. Er ist mit 8,2 µg/mm Everolimus beladen, wovon 80% innerhalb der ersten 30 Tage freigesetzt wird (Ormiston et al., 2008).

1.7.2 Die Phasen der Funktionalität der BVS

In der Literatur wird Funktionalität in 3 Hauptphasen: Revaskularisierung, Wiederherstellung und Resorption eingeteilt.

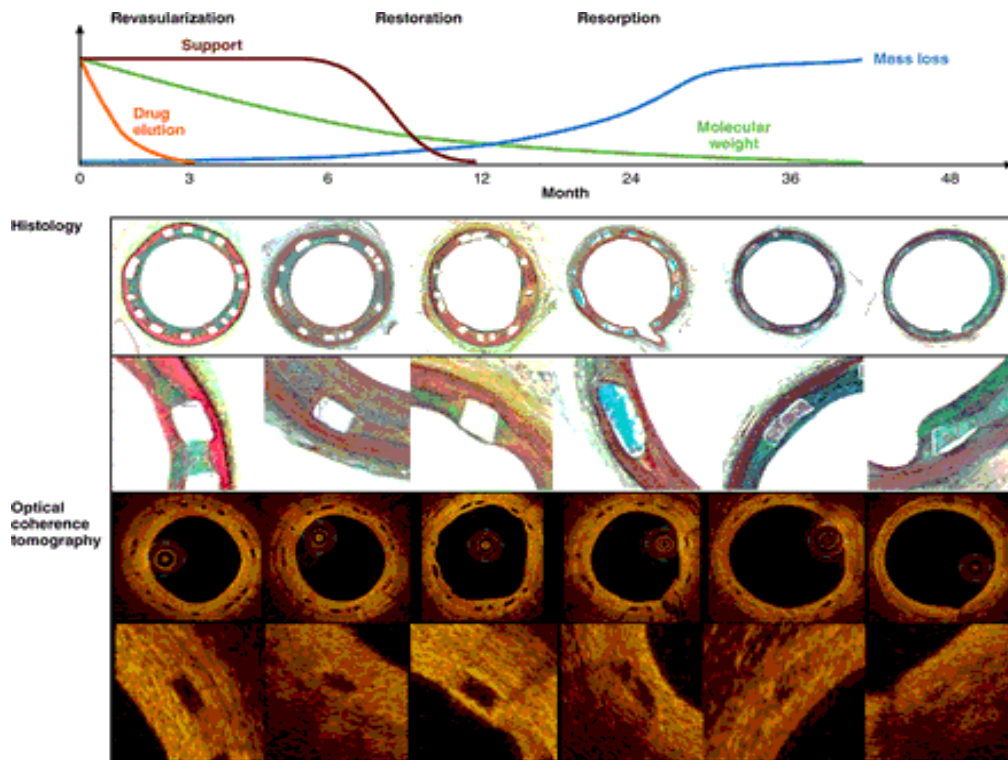


Abbildung 3. Phasen nach BVS-Implantation.

Die erste Phase ist geprägt durch die mechanische Stabilisierung des Gefäßes und die Abgabe von Everolimus für bis zu 3 Monate. Bereits kurz nach Implantation beginnt die Abnahme des Molekulargewichts. Die radiale Stützkraft des Stents reduziert sich nach 6 Monaten und verliert sich nach ca einem Jahr. Erst danach verliert der BVS an Masse, bis er 36-48 Monate nach Implantation vollständig resorbiert ist. In der OCT konnte eine suffiziente Endothelialisierung 3-6 Monaten nach Implantation nachgewiesen werden. Im histologischen Schnitt erkennt man mit zunehmendem Masseverlust nach 24 Monaten, dass die Abdrücke der Stentstreben durch eine vorübergehende Matrix ersetzt werden, im OCT sind sie noch als schwarze Kerne sichtbar. Nach vollständiger Auflösung nach 36 - 48 Monaten infiltriert Bindegewebe den Hohlraum des absorbierten Stents und macht ihn im OCT unsichtbar.

(Dean J. Kereiakes, Onuma, Serruys, & Stone, 2016) original publiziert am 11. Juli 2016;
Stand: 18.02.2018

Die Stents haben das gleiche Anwendungsgebiet wie ihre Vorgänger, die DES. Sie werden bei Stenosen der koronaren Gefäße verwendet um eine adäquate Durchblutung und damit Sauerstoffversorgung des Myokards zu gewährleisten. Um dieselbe radiale Stützkraft zu entwickeln wie die metallischen DES besitzen sie deutlich dickere Stentstreben. Bei der Entwicklung ging man davon aus, dass sie sich flexibler an den Gefäßverlauf anpassen und so weniger Beeinflussungen des Blutstroms erzeugen und zugleich auch geringere Scherkräfte bewirken. Man vermutete, dass dies die Neoatheriosklerose und die Thrombozytenaktivierung vermindern könnte. (Serruys et al., 2015) (Gomez-Lara et al., 2011). Aus aktuelleren Studien weiß man jedoch, dass durch die dickeren Stentstreben die Entstehung von Thromben eher gefördert wird. Im Vergleich zu metallischen DES verhält sich der BVS eher rigide und neigt zur Malapposition. Weiterhin kommt es aufgrund der reduzierten radialen Kraft häufiger zu einem Recoil nach Dilatation (Danzi et al., 2015)(Jinnouchi et al; 2019).

Im weiteren Verlauf kommt es zur Reduktion des Molekulargewichts des Stents, sowie danach zur Abnahme der gesamten Masse. Dies geschieht hauptsächlich durch Hydrolyse und Depolymerisation des Stentgerüsts und der Polymerbeschichtung. Die Milchsäuren werden im Citratzyklus zu Kohlenstoffdioxid und Wasser metabolisiert (Vert, 2009). Dies führt zum Verlust der Rigidität des Stents und zur Wiederherstellung der radialen Dehnbarkeit und Pulsatilität, was wiederum die endotheliale Stickstoffmonoxidsynthese verbessert und die Vasomotion durch die glatten Muskelzellen ermöglicht (Gupta & Grande-Allen, 2006).

Die vollständige Resorption der BVS und damit die komplette Wiederherstellung der Vasomotorik kann bis zu mehreren Jahren dauern. Mehrere Studien konnten mittels intravaskulärem Ultraschall und optischer Kohärenztomographie (OCT) zeigen, dass die Zunahme des inneren Gefäßdurchmessers nach 1 – 5 Jahren nach BVS Implantation auf einem Gefäßremodelling und Regression der Plauegröße beruht (Serruys et al., 2014) (Serruys, Ormiston, et al., 2016). Zeitgleich während des Absorptionsprozesses werden die Polymerstreben des BVS durch Kollagen und vaskuläre glatte Muskelzellen ersetzt, der so genannten Neomedia. Diese zieht sich mit der Zeit zurück und soll zu einer Normalisierung des Lumendiameters führen (Karanasos et al., 2014). Es wird angenommen, dass die dadurch entstehende Bindegewebsschicht die lipidhaltigen Plaques versiegelt und dadurch eine erneute Plaqueruptur verhindert wird. Diese positiven Effekte nach BVS-Implantation stehen im Kontrast zu dem fehlenden vaskulären Heilungsprozess nach DES-Implantation (Nakazawa et al., 2008).

1.7.3 Vorteile der BVS:

Hintergedanke der Entwicklung bioresorbierbarer Stents ist die Wiederherstellung der Vasomotorik und darüber hinaus das Verhindern einer permanenten Inflammationsreaktion des Koronargefäßes aufgrund eines persistierenden Fremdkörpers, wie es bei Implantation eines gängigen DES der Fall ist. Dadurch soll die Restenoserate, sowie das Risiko einer späten Stentthrombose gesenkt werden. Darüber hinaus ermöglicht es die erneute chirurgische oder interventionelle Behandlung der gleichen Läsion und die verbesserte artefaktfreie Darstellung der Koronarien mittels Computer- oder Magnetresonanztomographie (Kimura et al., 2002).

1.7.4 Das antiproliferative Agenz Everolimus und sein Wirkmechanismus

Everolimus ist ein Immunsuppressivum, das seine Anwendung hauptsächlich in der Transplantationsmedizin findet. Es zählt zu den Proteinkinaseinhibitoren des mTOR (mammalian Target Of Rapamycin)-Serin/Threoninkinase Signalwegs und beeinflusst dadurch das Zellwachstum, die Zellproliferation und die Apoptose (Hasskarl, 2014).. Dies hat die Inhibition der Proliferation von Lymphozyten und glatter Muskulatur zur Folge. Dies inhibiert die Bildung einer Neointima in den koronaren Gefäßen. Des Weiteren unterdrückt Everolimus die Inflammationsreaktion des Gefäßes. Diese Mechanismen zusammen sollen die überschießende Bildung einer neuen Intima verhindern und damit die Restenoraten senken, sowie die Raten an Stentthrombosen mindern.

1.7.5 Vergleich zwischen bioresorbierbaren Stents und Drug-Eluting Stents

Den Goldstandard in der interventionellen Kardiologie stellen aktuell die DES dar. Diese bestehen aus einem metallenen Grundgerüst und einer persistierenden Polymerbeschichtung, die kontinuierlich eine antiproliferative Substanz über mehrere Monate abgeben. Beispielhaft ein Vergleich zwischen einem der meistbenutzten DES dem Xience V (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien, USA) und dem Absorb BVS (Abbott Vascular, Santa Clara, Kalifornien, USA):

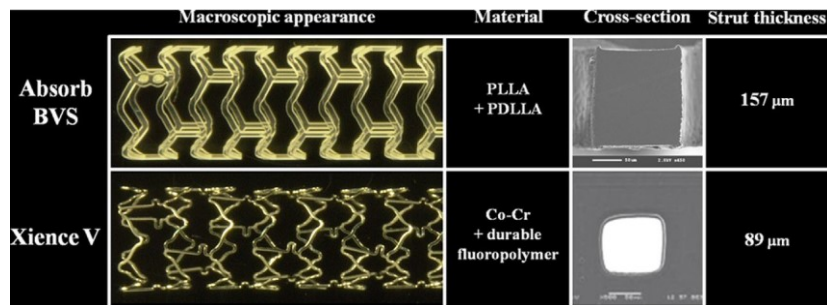


Abbildung 4. Vergleich zwischen Xience V DES und Absorb BVS

(Quelle: (Muramatsu et al., 2013))

Der Xience V Stent besteht aus einem Cobalt-Chrom Grundgerüst mit einer Stentstreben Dicke von 89µm. Diese geringe Strebendicke ermöglicht es dem Stent sich aufgrund der großen Flexibilität auch gewundenen Gefäßen anzupassen. Er ist mit einem permanenten 7,8µm dünnen Fluorkunststoff (Polyvinylidenfluorid-co Hexafluorpropylen) beschichtet, das Everolimus abgibt. Die Stents besitzen einen Durchmesser von 2,5mm bis 4,0mm und werden in einer Länge von 8mm - 33mm hergestellt. Die medikamentöse Beschichtung mit Everolimus beträgt 100µg/cm² für alle hergestellten Größen (Johnson, 2013). Der BVS Stent besteht aus einer Polymilchsäurepolymer und einer PDLLA (Poly D- L- Laktid Acid) Beschichtung. Diese ist ebenfalls mit Everolimus beschichtet, das kontinuierlich über mehrere Wochen abgegeben wird. Die Strebendicke beläuft sich auf 157µm. Die deutlich höhere Dicke im Vergleich zu DES ist notwendig, um eine ähnliche radiale Stützkraft zu gewährleisten. Die Markteinführung des bioresorbierbaren Stent 2011 stieß auf große Resonanz und es wurden zahlreiche Studien zur Überprüfung der klinischen Effizienz und Wirksamkeit durchgeführt.

1.7.6 Klinischer Vergleich im Outcome der Stents

Die ersten Versuche mit den vollständig bioresorbierbarem Stent in 15 Patienten zeigten im Follow-Up von 6 Monaten vergleichbare Ergebnisse wie in DES, im Langzeitverlauf wiesen sie jedoch eine 50% MACE-Rate und mehrere definitive Stentthrombosen auf (Nishio et al., 2012). Es erfolgte die Weiterentwicklung dieser Stents bis hin zum BVS von Abbott Vascular

Es erfolgte die Durchführung von ersten groß angelegten Studien, den ABSORB I, II, III-, sowie der ABSORB EXTEND - Studien. Die ersten Ergebnisse zeigten vergleichbare, nicht signifikante Unterschiede in den Kurzeitergebnissen von aktuellen DES im Outcome von kardialem Tod, TLR und Zielgefäßrevascularisierung (TVR) (Smits, 2012). Im Langzeitvergleich von 3 Jahren zeigte sich TLF, Zielgefäß-Myokardinfarkt (TV-MI) und Stentthrombose-Raten signifikant erhöht im Vergleich zu aktuellen DES (D. J. Kereiakes et al., 2017).

Exemplarisch werden nun im Folgenden die Ergebnisse der ABSORB III Studie vorgestellt.

Im ersten Vergleich von BVS gegen DES nach einem Jahr zeigte sich in den ABSORB-Studien kein signifikanter Unterschied zwischen dem BVS und DES. Der primäre Endpunkt TLF trat in 7,8% der Patienten die mit einem Absorb Stent behandelt wurden auf und in 6,1% der Patienten, die einen DES erhielten ($p=0.007$ für Nichtunterlegenheit). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den anderen Endpunkten, wie kardialer Tod, TV-MI oder neu aufgetretener Myokardinfarkt. Die Rate an Stent-Thrombosen bezifferte sich auf 1,5% in Patienten mit BVS im Vergleich zu 0,7% in Patienten mit DES ($p=0,13$). Die Rate an subakuten Stentthrombosen war rein zahlenmäßig höher bei den Absorb-Stents (S. G. Ellis et al., 2015). Dies weckte erste Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der bioresorbierbaren Stents. Das Ziel der Entwicklung der bioresorbierbaren Stents war die Rate der späten Stentthrombosen zu reduzieren, sowie geringere In-Stent-Restenose Raten. Dies sollte durch eine Wiederherstellung der normalen koronaren Gefäßfunktion und verhindern der chronischen Inflammation nach kompletter Resorption erreicht werden. Daher sollte vor kompletter Absorption der Stents die Nichtunterlegenheit der BVS gegenüber der DES erreicht werden um im Langzeitverlauf eine deutliche Überlegenheit zu demonstrieren.

Das 2 Jahres Follow-Up der Absorb III Studie verstärkte die Bedenken gegenüber dem Absorb-Stent. Dort zeigte sich eine signifikant erhöhte TLF-Rate von 11,0% in den BVS im Vergleich zu 7,9% in DES ($p=0,03$). Die Rate an TV-MI war mit 7,3% in den BVS im Gegensatz zu 4,9% in den DES ebenfalls signifikant erhöht ($p=0,04$). Die Ergebnisse des DES waren denen des BVS statistisch und numerisch überlegen. Es zeigte sich weiterhin zudem der ungünstige Trend hinsichtlich erhöhter Stentthrombose-Raten im BVS verglichen zu DES (1,9% vs. 0,8%; $p < 0,05$) (G. Ellis, 2017). Der Stent-orientierte Endpunkt der TLF trat im 3 Jahres Follow-Up in

13,4% der BVS und in 10,4% der DES Patienten auf ($p=0,06$). Ein anderer wichtiger Endpunkt, wie die TVF trat bei 17,7% der mit Absorb-Stent therapierten Patienten auf, hingegen nur in 12,8% der DES Gruppe ($P=0,006$). Der patientenorientierte kombinierte Endpunkt, bestehend aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und Revaskularisierung unterschied sich ebenfalls mit 22,7% in BVS versus 17,8% in DES, ($p=0,01$). Gleiches gilt für die Stentthrombose (0,8% vs. 0,0%; $p=0,02$), sowie für die Stentthrombose assoziierten TV-MI (0,8% vs. 0,0%) (D. J. Kereiakes et al., 2017). Im Überblick zeigten sich somit im ersten Jahr vergleichbare Ergebnisse beider Stenttypen, ab dem 2 Jahr nach Implantation jedoch ein statistisch signifikant unterlegenes Outcome bei Patienten die mit einem bioresorbierbaren Stents behandelt wurden. Aufgrund dieser Ergebnisse, die vergleichbar mit denen anderen Absorb-Stent Studien, wie AIDA, ABSORB China und Japan sind, erfolgte die Rückkehr zu den als Goldstandard zählenden DES der 2. Generation. Auch der Hersteller der Absorb Stents, Abbott Vascular, reagierte auf die desaströsen Ergebnisse der bioresorbierbaren Stents und nahm diese am 31.05.2017 vom europäischen Markt.

2 Zielsetzung:

Das Ziel dieser Arbeit ist der geschlechtsspezifische Vergleich im Hinblick auf Unterschiede der anti-restenotischen Wirksamkeit und des klinischen Ergebnisses der Implantation des bioresorbierbaren Stents (BVS) im Langzeitverlauf aufzuzeigen.

3 Methoden:

3.1 Studienpopulation:

Alle Patienten, die sich zwischen September 2012 und Juli 2015 mit einer symptomatischen koronaren Herzkrankheit an einem von 4 großen Zentren für Kardiologie in München vorstellten, wurden auf die Möglichkeit für einen Einschluss in die Studie überprüft. Die Patienten, die sich aufgrund bestehender Angina pectoris Beschwerden vorstellten, oder eine koronare Gefäßstenose größer 50% aufwiesen und anschließend mit mindestens einem bioresorbierbaren Stent versorgt wurden, konnten in die Studie aufgenommen werden.

Alle klinischen, sowie angiographischen und peri-interventionellen Daten der Patienten wurden von ausgewiesenen Mitarbeitern gesammelt und anschließend nach vorgegebenem Schema in die klinikeigene Datenbank DIMARS (Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Kardiologie, München, Deutschland) integriert.

Sobald diese Basisinformationen komplettiert waren, wurden sie an das für diese Untersuchung zuständige zentrale Studienzentrum (ISAResearch Centre, München, Deutschland) übermittelt. Das klinische 2 Jahres Follow-Up wurde telefonisch oder im Rahmen einer klinischen Visite durchgeführt, falls ein stationärer Aufenthalt aufgrund wiederkehrender Symptomatik nötig wurde.

3.2 Studienprozedere:

Als Studien-Stent wurde der vollständig bioresorbierbare Polylactid Stent (BVS, Absorb, Abbott Vascular, Santa Clara, Californien) gewählt, da hier die ausführlichste Datenlage existiert. Der Absorb-Stent wurde nach Vorgaben des Herstellers implantiert, die Vordehnung des Koronargefäßes war verpflichtend und wurde in 95% aller Patienten durchgeführt. Ob eine Nachdehnung des implantierten Stents zur Optimierung der Stentstreben an die Gefäßwand erfolgte lag im Ermessen des interventionellen Kardiologen, falls nötig wurde eine intravaskuläre Bildgebung verwendet, um ein optimales postinterventionelles Ergebnis zu erreichen.

Kurz vor der perkutanen Koronarintervention wurden 250mg Aspirin, sowie entweder 600mg Clopidogrel, oder 60mg Prasugrel, oder 180mg Ticagrelor als Loadingdosis verabreicht. Die routinemäßige perinterventionelle Antikoagulation beinhaltet die Gabe von 70 – 100 IU/kg/Körpergewicht Heparin, oder alternativ die Gabe von Bivalirudin, je nach Standardprozedere des behandelnden Klinikums.

Zur Sicherung des Therapieerfolgs erfolgte die empfohlene Verordnung mit Aspirin 80-100 mg pro Tag, sowie die zusätzliche orale Gabe einer Erhaltungsdosis von entweder 75mg Clopidogrel pro Tag, oder 5-10mg Prasugrel pro Tag, oder 90mg Ticagrelor zweimal täglich für 6-12 Monate, je nach klinischem Status zum Zeitpunkt der Intervention.

Nach geltenden Standards der klinischen Forschungspraxis wurde die medizinische Vorgeschichte, der körperliche Untersuchungsbefund und ein 12-Kanal-EKG dokumentiert. Darüber hinaus wurden laborchemische Suchtests durchgeführt, die vor allem auch kardiale Marker, wie Troponin-T, Kreatinkinase (CK) und CK-MB (Kreatinkinase-Myokardtyp) beinhalteten.

3.3 Definitionen und Endpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Studie war ein kumulativer, auf den Studien-Stent ausgerichteter Endpunkt. Dieser setzte sich aus Herztod, Herzinfarkt durch Verschluss des mit dem Studien-Stent intervenierten Herzkranzgefäßes und einer erneuten Revaskularisierung der intervenierten Läsion bis zu zwei Jahre nach Implantation des Absorb-Stents zusammen. Der sekundäre Endpunkt bestand aus den individuellen Komponenten des primären Endpunktes, sowie aus der Stentthromboserate nach den Kriterien des akademischen Forschungskonsortiums (ARC) (S. Silber et al., 2007) beim 2-Jahres Follow-Up. Die Definition der schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignisse (MACE) bestand aus der Kombination von Tod, Myokardinfarkt, sowie jeder erneuten Revaskularisierung der koronaren Gefäße.

Als Erfolg der koronaren Intervention wurde ein TIMI-Fluss (Thrombolysis In Myokardial Infarction) von größer als Grad II und eine verbliebene Reststenose von kleiner als 30% definiert.

Die Einstufung als Myokardinfarkt erfolgte gemäß der offiziellen Definition des Myokardinfarktes bei postinterventionellem Anstieg des hs-Troponins (HighSensitive-Troponin) um das 5-fache der oberen Norm, oder nach Definition der European Society of Cardiology (ESC) bestehend aus plötzlichen neuen Angina Pectoris Beschwerden mit zusätzlich entweder vermuteten neuen EKG-Veränderungen (ST-Strecken Hebungen oder neu aufgetretenem kompletten Linksschenkelblock oder pathologischer Q-Zacke), oder ein Anstieg der kardialen Biomarker auf einen Wert oberhalb der 99. Perzentils, oder einem Hinweis für einen neu aufgetretenem Verlust von vitalem Myokard, oder neu aufgetretenen regionalen Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung. Weiterhin erfolgte die Einstufung als Myokardinfarkt bei angiographischen Befunden die mit einer prozeduralen Durchblutungskomplikation wie Koronardissektion, Verschluss einer großen epikardialen Arterie oder Verschluss/Thrombus in einem Seitenast, der Störung des Kollateralflusses oder distaler Embolisationen, vereinbar sind (Katus et al, 2018).

Bei klinischen Symptomen einer Myokardischämie und zusätzlich einer Restenose in der angiographischen Bildgebung von größer als 50% des Gefäßdurchmessers wurde eine erneute Revaskularisierung der ursprünglich mit dem Studien-Stent behandelten Läsion durchgeführt.

3.4 Quantitative Analyse der Koronarangiographie (QCA)

Die quantitative Auswertung der Koronarangiographiedaten erfolgte mit einer automatischen Kantenerkennungssoftware (Medis QAngio Version 7.3, Medical Imaging Systems, Leiden, Niederlande) im zentralen Datenverwaltungszentrum (ISAResearch Center, München, Deutschland). Die intervenierte Zielläsion wurde vor und nach Stenting quantifiziert, hierbei wurde die mit Kontrastmittel angefüllte nicht konische Katheterspitze als Referenzpunkt gewählt. Da der bioresorbierbare Stent in der angiographischen Bildgebung nicht direkt sichtbar ist, wurden die Platinummarker, die sich 1mm innerhalb der äußeren Abmessungen des Stents befinden als Orientierungshilfe genutzt. Aufgrund dessen befand sich die Position der Stentmarkierungen des Analyseprogrammes ebenfalls 1mm außerhalb der oberen und unteren Platinummarkierungen des Absorb-Stents. Quantitative Analysen wurden sowohl im „in-Stent“-Bereich („in-Stent“- Analyse) als auch im „in-Segment“- Bereich durchgeführt. Letzterer besteht aus dem gestenteten Segment zusammen mit den beiden Arealen 5mm proximal und distal des Stentrandes („in-Segment“- Analyse). Darüber hinaus wurden die Standardparameter minimaler Lumendurchmesser und der prozentuale Stenosegrad innerhalb des Stents und des Segments bestimmt.

3.5 Statistische Analyse

Die Studienpopulation wurde anhand des Geschlechts in zwei Gruppen aufgeteilt. Um signifikante Unterschiede der beiden Gruppen zu ermitteln wurde der Welch Zweistichproben-t-Test, der Wilcoxon-Rangsummentest (kontinuierliche Daten), oder der Chi-Quadrat-Test verwendet, wobei bei letzteren die erwartete Häufigkeit kleiner als 5 war (kategoriale Variablen). Ein zweiseitiger p-Wert von kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die kontinuierlichen Daten wurden im Mittelwert mit Standardabweichung, die kategorialen Daten mit Häufigkeitsverteilung oder im Verhältnis angegeben. Kaplan-Meier-Kurven wurden zur Darstellung der Ereignisraten verwendet.

Zur Beurteilung der unabhängigen Prädiktoren wurde ein statistisches Regressionsmodell verwendet, in welches alle klinischen, angiographischen und interventionellen Basischarakteristika einfließen, die einen dokumentierten p-Wert von kleiner 0,1 in der univariaten Analyse aufwiesen. Für die gesamte statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm R (Version 3.3.2, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet.

3.6 Definitionen:

Koronare Herzerkrankung (KHK)

Sie ist definiert als höhergradige ($\geq 50\%$ -) Stenose eines koronaren Gefäßes.

Akutes Koronarsyndrom (ACS) nach der offiziellen Definition des Myokardinfarktes (Katus et al, 2018).

Unter dem Begriff akutes Koronarsyndrom werden die instabile Angina Pectoris, der ST-Hebungsinfarkt und der Nicht-ST-Hebungsinfarkt sowie der plötzliche Herztod zusammengefasst.

Instabile Angina Pectoris:

Sie setzt sich zusammen aus den folgenden Punkten:

- länger als 20min dauernde infarkttypische Symptomatik bestehend aus akut einsetzendem retrosternalem Brustschmerz mit vegetativer Symptomatik mit Besserung bei Nitratgabe
- jede neu aufgetretene oder zunehmende Angina Pectoris
- negative kardiale Biomarker (Troponin)

Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI):

Der NSTEMI definiert sich durch einen Anstieg oder Abfall kardialer Biomarker (Troponin) mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Percentils und mindestens einem der folgenden Punkte:

- länger als 20min dauernde infarkttypische Symptomatik
- unauffällige, beziehungsweise unspezifische EKG-Befunde (ST-Streckensenkungen, R-Verlust, oder T-Wellen-Abnormalitäten)

ST-Hebungsinfarkt (STEMI):

Der STEMI ist definiert durch eine. Anstieg oder Abfalls kardialer Biomarker (Troponin) mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Percentils und mindestens einem der folgenden Punkte:

- länger als 20min anhaltende infarkttypische Symptomatik
- länger als 20min anhaltende ST-Streckung-Hebung oder neu aufgetretener Linksschenkelblock oder die Entstehung pathologischer Q-Zacken
- Hinweist für einen neu aufgetretenem Verlust vitalen Myokards oder für neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung

- Nachweis eines intrakoronaren Thrombus durch Angiographie

Akuter Myokardinfarkt im Zusammenhang mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI):

Dieser ist willkürlich definiert durch einen Anstieg der Troponinkonzentration um mehr als das fünffache der 99. Perzentils bei Patienten mit normaler Troponin Ausgangskonzentration oder einem Anstieg der Troponinkonzentration um mehr als 20%, wenn die Ausgangskonzentration zwar erhöht, zuvor aber gleichbleibend oder fallend war. Zusätzlich muss eins der folgenden Kriterien zutreffen:

- Klinische Symptome, die auf eine Myokardischämie hindeuten
- Neu aufgetretene ischämie-bedingete EKG-Veränderungen (ST-Streckung-Hebung oder neu aufgetretener Linksschenkelblock oder die Entstehung pathologischer Q-Zacken)
- Angiographische Befunde, die mit prozeduralen Komplikationen vereinbar sind
- Nachweis eines neu aufgetretenem Verlusts an vitalem Myokards oder neu aufgetretene regionale Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung

Akuter Myokardinfarkt aufgrund einer Stentthrombose:

Eine angiographisch oder autoptisch gesicherte Stentthrombose , die eine Myokardischämie hervorruft und mit einem Anstieg oder Abfalls der Konzentration kardialer Biomarker mit mindestens einem Wert _ oberhalb der 99. Perzentils einhergeht.

Kardialer Tod

Der kardiale Tod ist definiert durch Tod aufgrund folgender Ursachen:

- Akuter Myokardinfarkt
- Herzruptur/Perikardtamponade
- Arrhythmien oder sonstige Herzrhythmusstörungen
- Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach Intervention
- Tod durch Komplikationen der Intervention, inklusive Blutungen, Transfusionsreaktionen oder Bypass-Operationen

Stent-orientierter kombinierter Endpunkt (DOCE = Device-oriented composite Endpoint):

Der DOCE ist ein zusammengesetzter Endpunkt und besteht aus Tod, Zielgefäß-Myokardinfarkt (TV-MI) und Zielläsionrevaskularisierung (TLR)

Herzspezifische schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (MACE = Major adverse cardiac events):

Diese Ereignisse sind eine Kombination aus Tod, jedem Myokardinfarkt und jeder Revaskularisierung

Zielläsionsrevascularisation (TLR= Target Lesion Revaskularization)

Sie ist definiert als erneute Intervention an der Zielläsion, bedingt durch eine Ischämie. Eins der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:

- Stenosedurchmesser $\geq 50\%$ in der Angiographie, mit zusätzlichen pathologischen Befunden im Bereich der Zielläsion und Symptomen, die auf eine Ischämie hindeuten, sowie dazu passende EKG-Befunde in Ruhe
- Stenosedurchmesser $< 50\%$ in der Angiographie, aber mit deutlichen klinischen Beschwerden oder EKG-Veränderungen, die mit dem Zielgebiet vereinbar sind
- Stenosedurchmesser $\geq 70\%$ in der Angiographie, auch in Abwesenheit klinischer Beschwerden

Zielgefäßrevaskularisation (TVR = Target Vessel Revaskularization)

Sie ist definiert als jede erneute Intervention am Zielgefäß aufgrund einer Ischämie. Das betrifft die Zielläsion, sowie alle weiteren Läsionen in anderen Teilen des Hauptgefäßes

Zielgefäß-Myokardinfarkt (TV-MI = Target Vessel-Myocardial Infarction)

Akuter Myokardinfarkt der das mit dem Studienstent versorgte koronare Gefäß betrifft

Stentthrombose nach Kriterien des ARC (Academic Research Consortium):

Zeitliche Einteilung:

Akute Stentthrombose:	0 bis 24 Stunden nach Stentimplantation
Subakute Stentthrombose:	> 24 Stunden bis 30 Tage nach Stentimplantation
Späte Stentthrombose:	> 30 Tage bis zu 1 Jahr nach Stentimplantation
Sehr späte Stentthrombose:	> 1 Jahr nach Stentimplantation

Wahrscheinlichkeit der Stentthrombose:

Gesicherte Stentthrombose:

1) Angiographische Bestätigung: die Anwesenheit eines intrakoronaren Thrombus, der entweder direkt, oder innerhalb von 5mm proximal oder distal des Stents seinen Ursprung hat und zusätzlich eins der folgenden Kriterien innerhalb von 48 Stunden aufweist:

- akuter Beginn ischämischer Beschwerden in Ruhe
- neue EKG-Veränderung, die Hinweisend auf eine Ischämie sind (neue ST-Strecken Erhebungen oder neu aufgetretener Linksschenkelblock)
- typischer Anstieg oder Abfall kardialer Biomarker (Troponin oder CK/CK-MB)
- nicht-okklusiver Thrombus
- okklusiver Thrombus mit TIMI-Fluss 0 – 1 im Stent, oder proximal des Stents bis zum nächstgelegenen Seitenast oder Hauptast (wenn der Thrombus vom Seitenast ausgeht)

2) Pathologische Bestätigung: entweder nach histologischer Betrachtung des entfernten Materials nach Thrombektomie oder Bestätigung eines Thrombus im Stent nach Autopsie

Ein Stentverschluss als Zufallsbefund in der Angiographie ohne klinische Symptome wird nicht als definitive Stentthrombose gewertet.

Wahrscheinliche Stentthrombose:

Die klinische Definition wird eine Stentthrombose nach koronarem Stenting als Wahrscheinlich angesehen, bei:

- jedem sonst unerklärbaren Tod innerhalb von 30 Tagen
- bei jedem Myokardinfarkt mit bewiesener Ischämie im vorherigen Interventionsgebiet, ohne angiographische Bestätigung, wenn andere Ursachen ausgeschlossen sind

Mögliche Stentthrombose:

- Jeder unerklärte Tod nach mehr als 30 Tagen nach Stentimplantation

TIMI-Fluss (Thrombolysis In Myokardial Infarction):

TIMI 0: Verschluss des Koronargefäßes mit fehlender Kontrastierung des distalen Gefäßabschnitts

TIMI I: Verschluss des Koronargefäßes mit langsamer Kontrastierung wenigen Teile des distalen Gefäßabschnitts

TIMI II: Kontrastierung des Gefäßes distal der Stenose mit verlangsamtem Fluss des Kontrastmittels im Vergleich zu umliegenden Gefäßarealen

TIMI III: Normaler Ein- und Ausstrom des Kontrastmittels

4 Ergebnisse:

4.1 Patientencharakteristika:

Von den insgesamt 1032 eingeschlossenen Studienpatienten waren 259 (25,1%) weiblich und 773 (74,9%) männlich. Frauen waren im Schnitt älter als die Männer ($69,9 \pm 9,9$ Jahre vs $64,3 \pm 10,8$ Jahre; $p < 0,01$) Männer hingegen litten signifikant häufiger unter einer koronaren Mehrgefäß-Erkrankung (72,2% vs 81,5%; $p < 0,01$) und wiesen signifikant häufiger komplexere Koronarläsionen auf.

TABELLE 1: Grundcharakteristika des Patientenkollektivs

	Frauen (n = 259)	Männer (n = 773)	p-Wert
Alter, in Jahren	69.9 ± 9.9	64.3 ± 10.8	<0.01
Body mass index, kg/m ²	27.2 ± 5.4	27.7 ± 4.3	0.16
Diabetes mellitus	68 (26.3)	213 (27.6)	0.68
insulinpflichtig	20 (7.7)	78 (10.1)	0.26
Bluthochdruck	233 (90.0)	659 (85.3)	0.06
Hyperlipidämie	133 (51.4)	394 (51.0)	0.92
Aktueller Nikotinabusus	45 (17.4)	179 (23.2)	0.05
Voran gegangener Myokardinfarkt	46 (17.8)	228 (29.5)	<0.01
Vor Koronarintervention	93 (35.9)	366 (47.3)	<0.01
Vor Bypassoperation	3 (1.2)	40 (5.2)	<0.01
Schweregrad der KHK			<0.01
1- Gefäß	72 (27.8)	143 (18.5)	
2- Gefäß	91 (35.1)	235 (30.4)	
3- Gefäß	96 (37.1)	395 (51.1)	
Mehr als 1 behandelte Läsion	98 (37.8)	292 (37.8)	0.99
Klinisches Erscheinungsbild			0.94
Stabile Angina	147 (56.7)	452 (58.5)	
Instabile Angina	32 (12.4)	89 (11.5)	
Non-STEMI	52 (20.1)	157 (20.3)	
STEMI	28 (10.8)	75 (9.7)	

Die Werte sind Mittelwerte \pm Standardabweichung oder n (%). CABG = koronararterieller Bypass. KHK = koronare Herzerkrankung. STEMI = ST-Segment Hebungsmiokardinfarkt.

4.2 Basal- und Läsionscharakteristika

Insgesamt wurden 1701 koronare Gefäßläsionen behandelt, davon 415 bei Frauen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf spezifische Läsions- oder prozedurale Charakteristika beider Geschlechter, außer einer geringeren Rate von komplexen Läsionen (53,3% vs. 61,4%, $p=0,003$), kürzeren Läsionen (16,4 +/- 10,8 mm vs. 18,0 +/- 12,1 mm, $p=0,020$) und kürzere aufeinanderfolgend gestennte Gefäßsegmente ($27,7\text{mm} \pm 15,8\text{mm}$ vs $25,0\text{mm} \pm 13,9\text{mm}$; $p < 0,01$) bei Frauen, siehe Tabelle 2.

TABELLE 2 Läsions- und Prozedurale Charakteristika

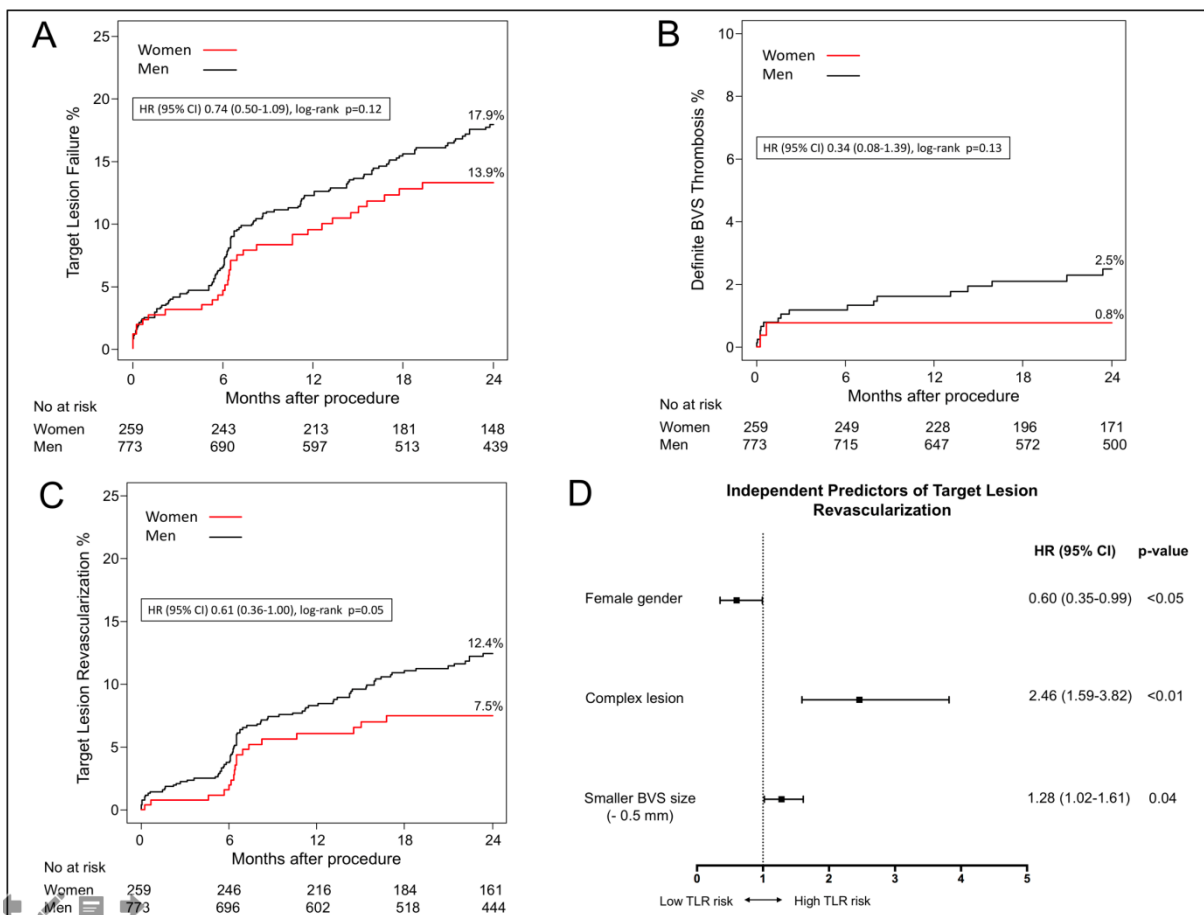
	Frauen (n = 415)	Männer (n = 1286)	p-Wert
Lokalisierung der Zielläsion			0.42
R. interventricularis anterior	182 (43.9)	560 (43.5)	
R. circumflexus	83 (20.0)	310 (4.1)	
A. coronaria dextra	140 (33.7)	383 (29.8)	
A. coronaria sinister	9 (2.2)	30 (2.3)	
Bypass der V. saphena	1 (0.2)	3 (0.2)	
Komplexe Läsionen	221 (53.3)	790 (61.4)	0.03
Läsionen an Bifurkationen	57 (13.8)	203 (16.0)	0.28
Chronischer Totalverschluss	13 (3.1)	30 (2.3)	0.60
TIMI-Fluss vor Koronarintervention			0.37
≤1	52 (12.6)	157 (12.3)	
2	36 (8.7)	142 (11.2)	
3	325 (78.7)	973 (76.5)	
TIMI-Fluss nach Koronarintervention <3	5 (1.2)	23 (1.8)	0.57
Gefäßgröße, mm	2.80 ± 0.49	2.82 ± 0.54	0.46
Länge der Läsion, mm	16.4 ± 10.8	18.0 ± 12.1	0.02
Geringster Lumendurchmesser vor Koronarintervention, mm	1.02 ± 0.54	0.97±0.53	0.12
Durchmesser der Stenose vor Koronarintervention in %	63.7 ± 17.8	65.8 ± 16.9	0.07
Prä-Dilatation durchgeführt	388 (93.5)	1223 (95.1)	0.20
Post-Dilatation durchgeführt	370 (89.2)	1147 (89.2)	0.98
Maximale Ballongröße, mm	3.20±0.48	3.22±0.53	0.35
Ballondruck, atm.	13.7±3.6	13.7±3.4	0.93
Größe des implantierten BVS-Stent, mm	3.10±0.44	3.10±0.47	0.69
Gesamtlänge der implantierten BVS-Stents, mm	25.0±13.9	27.7±15.8	<0.01
Geringster Lumendurchmesser nach Koronarintervention, mm	2.57±0.43	2.57±0.48	0.95
Durchmesser der Stenose nach Koronarintervention in %	11.3±7.0	12.0±7.7	0.14

Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung or n (%); BVS = Bioresorbierbarer Absorb-Stent.. TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction.

4.3 Klinische Ergebnisse:

Zwei Jahre nach der Implantation der BVS zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Mortalität (5,2% vs. 4,7%, $p=0,79$), siehe Abbildung 1 und Tabelle 3. Die kumulative Inzidenz des TLF (primärer Endpunkt) betrug 13,2% bei Frauen und 17,9% bei Männern 2 Jahre nach Index-Koronarintervention, $p=0,12$, (Abbildung 6). Bei der 1-Jahres-Landmarkenanalyse ergab sich ebenfalls ein nicht signifikanter absoluter Unterschied der TLF-Rate von 2,7% zugunsten von Frauen, die zwischen dem ersten und zweitem Jahr persistierte (TLF-Rate 2,3%).

Abbildung 5: A: TLF; B: gesicherte Stentthrombose; C: TLR; D: Unabhängige Prädiktoren für TLR;



Bezüglich der TLR zeigte sich ein deutlicher Trend, diese trat im Vergleich bei Frauen weniger häufig auf (12,4% vs. 7,5%, $p=0,051$) als bei den Männern. In der Landmarkenanalyse nach 12 Monaten lag der Unterschied in bezuglich der TLR-Rate zwischen Männern und Frauen bei 2,3 % und zwischen dem ersten und zweiten Jahr bei 3,0 %, wiederum zugunsten der Frauen, siehe Abbildung 3. Außerdem wiesen die Frauen numerisch niedrigere Raten definitiver oder wahrscheinlicher BVS-Thrombosen (3 vs. 17, $p=0,20$) auf (Tabelle 3 und Abbildung 2).

TABELLE 3 Klinische Ergebnisse nach 2 Jahren

	Frauen (n = 259)	Männer (n = 773)	Hazard Ratio (95% CI)	P-Wert
Tod jeglicher Ursache	11 (4.7)	35 (5.2)	0.91 (0.46-1.80)	0.79
Tod jeglicher Ursache oder jeder Myokardinfarkt	18 (7.5)	64 (9.2)	0.82 (0.49-1.38)	0.46
Tod jeglicher Ursache oder Zielgefäß-Myokardinfarkt	16 (6.7)	58 (8.3)	0.80 (0.46-1.40)	0.44
Jeder Myokardinfarkt	7 (2.7)	33 (4.7)	0.62 (0.28-1.40)	0.25
Zielgefäß-Myokardinfarkt	5 (1.9)	25 (3.6)	0.59 (0.23-1.51)	0.27
Zielläsionsrevaskularisierung	18 (7.5)	84 (12.4)	0.61 (0.37-1.00)	0.051
Bestätigte Stentthrombose	2 (0.8)	17 (2.5)	0.34 (0.08-1.39)	0.13
Bestätigte oder wahrscheinliche BVS-Stentthrombose	3 (1.2)	19 (2.7)	0.46 (0.14-1.51)	0.20
Tod oder jeder Myokardinfarkt oder jede Revaskularisierung	34 (14.0)	130 (18.7)	0.75 (0.51-1.09)	0.13
Tod oder Zielgefäß-Myokardinfarkt oder Zielläsionsrevaskularisierung	32 (13.2)	124 (17.9)	0.74 (0.50-1.09)	0.12

Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder n (%). BVS = bioresorbable vascular scaffold. CI = Konfidenzintervall.

Die Auswahl der Variablen, die in der multivariable Cox-Proportionalanalyse zur Bewertung der unabhängigen Prädiktoren von TLR und TLF berücksichtigt werden sollen, wurde mit der LASSO-Methode unter Einbeziehung aller Variablen aus Tabelle 1 und 2 durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Thrombozytenaggregationshemmung bei der Entlassung in das Modell eingepflegt. Alter, komplexe Läsion und die Implantation von BVS-Stents mit kleinem Durchmesser, abnehmend in 0,5 mm Schritten, zeigten sich als unabhängige Prädiktoren der 2-Jahres-TLF-Rate. Unabhängige Prädiktoren für das Auftreten der TLR binnen 2 Jahren nach Index-Koronarintervention waren das weibliche Geschlecht und die Implantation von BVS-Stents mit geringen Durchmessern, siehe Tabelle 4 und Abbildung 2.

TABELLE 4 Multivariable Prädiktoren des Zielläsionsversagen und der Zielläsionsrevaskularisierung nach 2 Jahren

	Zielläsionsversagen		Zielläsionsrevaskularisierung	
	Hazard Ratio (95% CI)	p-Wert	Hazard Ratio (95% CI)	p-Wert
Alter	1.29 (1.08-1.52)	0.003	1.13 (0.92-1.38)	0.23
Weibliches Geschlecht	0.68 (0.45-1.01)	0.053	0.59 (0.35-1.00)	0.048
Diabetes	1.14 (0.80-1.61)	0.47	-	-
Hypertonie	1.14 (0.67-1.92)	0.63	1.16 (0.62-2.17)	0.64
Hypercholesterinämie	-	-	1.09 (0.73-1.62)	0.67
Akutes Koronarsyndrom	1.02 (0.72-1.43)	0.91	-	-
Behandlung komplexer Läsionen	1.44 (1.02-2.04)	0.037	1.48 (0.95-2.28)	0.080
Nachdehnung durchgeführt	-	-	0.90 (0.49-1.66)	0.74
Maximaler Ballondruck	-	-	0.98 (0.73-1.32)	0.89
Implantierte BVS-Stentgröße (Verringerung um 0.5 mm)	1.24 (1.03-1.49)	0.023	1.28 (1.02-1.62)	0.033
Gesamtlänge implantierter BSV-Stents	1.04 (0.95-1.15)	0.35	1.06 (0.94-1.19)	0.35
Aspirin bei Entlassung	0.75 (0.35-1.62)	0.46	0.78 (0.28-2.18)	0.64
Clopidogrel bei Entlassung	0.96 (0.66-1.41)	0.84	0.88 (0.57-1.37)	0.57

Werte dargestellt als Mittelwerte \pm Standardabweichung or n (%); BVS = bioresorbable vascular scaffold. CI = Konfidenzintervall.

5 Diskussion:

Diese Studie untersucht die geschlechterspezifischen Unterschiede im Outcome sowie mögliche Einflussfaktoren im Langzeitverlauf nach Implantation eines bioresorbierbaren Stents. Bisherige Studien wurden jedoch nur mit einem begrenzten und deutlich selektierten Patientenkollektiv durchgeführt, hier konnten keine Unterschiede zwischen Männer und Frauen in den Endpunkten 2 Jahre nach Implantation festgestellt werden (Shreenivas et al., 2017). In dieser gepoolten Metaanalyse wurden Patienten mit ACS sowie mit komplexen koronaren Gefäßläsionen ausgeschlossen. Ein weiteres Ziel dieser Studie war es diese Unterschiede im Hinblick auf ein unselektiertes, der normalen klinischen Routine entsprechendes Patientenkollektiv zu betrachten.

In dieser Studie ergaben sich 2 Jahre nach der BVS-Implantation keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich Mortalität und den kombinierten Stent- und patientenorientierten klinischen Endpunkten. Weiterhin unterziehen sich Frauen im Vergleich zu Männern numerisch seltener einer erneuten Revaskularisierung, was auch durch ihr geringeres Risiko einer BVS-Stentthrombose sowie einer geringeren Myokardinfarktrate bedingt ist. Einige Register- sowie randomisierte Studien berichteten über vergleichbare Revaskularisierungsraten 1 Jahr nach Implantation eines bioresorbierbaren Stents im Vergleich zu Standard Drug-Eluting Stents (Serruys et al., 2015) (Gao et al., 2015). Bereits in diesem Zeitraum gaben erste Studien Anlass zur Besorgnis wegen der wachsenden Zahl an thrombotischen Ereignissen. Dies wurde in aktuellen randomisierten Langzeitstudien bestätigt (Capodanno et al., 2015). Bei den 2 Jahres Ergebnissen randomisierter Studien zeigte sich eine erhöhte Revaskularisierungsrate bei Patienten mit bioresorbierbarem Stent (BVS) im Vergleich zu Patienten mit Drug-Eluting Stent (DES), welche durch signifikante erhöhte Raten an Zielgefäß-Myokardinfarkten und Stentthrombosen bedingt ist (Ali et al., 2017). Dies deckt sich mit den genannten Ergebnissen unserer Studie.

Die Implantation von kleinkalibrigen BVS-Stents konnte als unabhängiger Prädiktor für ein höheres TLF- und TLR-Risiko identifiziert werden. Vorangegangene randomisierten Studien zeigten bereits eine höhere Revaskularisierungsraten in kleinen Koronargefäßen. Als Erklärung wird die stärkere Beeinflussung der neointimalen Gewebeproliferation auf den Gefäßdurchmesser gesehen, insbesondere bei zusätzlicher Verengung durch die im Verhältnis zum Gesamtdurchmesser relativ dicken Stentstreben (Cassese et al., 2014)

Als weiteres wichtiges Ergebnis konnte gezeigt werden, dass das weibliche Geschlecht einen protektiven Einfluss für das Auftreten einer TLR hat. Oft wurde berichtet, dass das Geschlecht einen wichtigen Einfluss auf die klinischen Ergebnisse nach invasiver Koronardiagnostik und therapeutischer Intervention hat. (Lansky et al., 2005) (Mehilli et al., 2003) (Mehta et al., 2016) (Stefanini et al., 2013) Das höhere Alter, eine höhere Anzahl an Komorbiditäten und das

Vorhandensein von fragilen und kleinen Arterien, die bevorzugt zur Dissektionen und anderen Gefäßkomplikationen neigen, ein erhöhtes Blutungsrisiko, sowie eine unzureichende evidenzbasierte Behandlung wurden häufig als Prädiktoren für ein schlechteres klinisches Ergebnis bei Frauen im Vergleich zu Männern identifiziert (Lansky et al., 2005) (Mehilli et al., 2000) (Mehta et al., 2016). Wohingegen Frauen von der Koronarintervention und der medikamentenfreisetzenden Stent-Technologie genauso wie Männer zu profitieren scheinen (Gutierrez-Chico & Mehilli) (2013; Mehilli et al., 2003) (Stefanini et al., 2013). In einer Meta-Analyse randomisierter Studien zum Vergleich von BVS- und EES-Stents berichteten Shreenivas et al. über einen konsistenten relativen Behandlungseffekt von BVS- und DES-Stents im Bezug auf die Inzidenz von Stent- und Patienten-orientierten kardiovaskulären Ergebnissen bei Frauen und Männern innerhalb von 2 Jahren. In dieser sehr selektierten Population von stabilen KHK-Patienten war die Inzidenz von TLF nach BVS-Stent-Implantation bei Frauen und Männern mit jeweils 8,9% identisch (Shreenivas et al., 2017). Im Gegensatz dazu wiesen Frauen in unserer Studienpopulation ein 26%ig geringeres relatives Risiko für das Auftreten einer TLF 2 Jahre nach BVS-Implantation im Vergleich zu Männern, 13,2% vs 17,9%, $p = 0,12$. Diese unterschiedlichen Befunde werden durch ein schlechteres Ausgangsprofil der in unserer Studie eingeschlossenen Patienten, insbesondere der Frauen bedingt. Hierbei zeigten sich vor allem folgende Unterschiede in den Grundcharakteristika, welche sich bereits auch in vorangegangenen Studien (Shreenivas et al., 2017) zeigten. Frauen waren im Schnitt älter als die eingeschlossenen Männer (gemittelttes Alter: w:69,9 Jahre vs. m:65,4 Jahre). Der Anteil der Patienten, die mit einem Myokardinfarkt vorstellig wurden, unterschied sich nicht bei beiden Geschlechtern (m:31,0% vs. w:30,9%). Bei einem höheren Anteil von Männern liegt eine koronaren Mehrgefäß-Erkrankung (72,2% vs. 26,9%) und längere koronaren Läsionen (16,4 mm vs. 12,7 mm) im Vergleich zu Frauen vor. Dies führt in der Folge zu einer signifikanten erhöhten koronaren Gefäßlänge, die mit Stents versorgt wurde (25,0 mm vs. 19,0mm.). Im Gegensatz dazu zeigt sich hier in der behandelte Gefäßgröße (w:2,80 mm vs. m:2,82 mm) kein Unterschied, im Gegensatz zu vorangehenden Untersuchungen. Kleine koronare Gefäßdurchmesser stellen einen bekannten Risikofaktor für eine erneute Revaskularisierung der Herzkranzgefäße nach erfolgter Koronarintervention dar, weshalb diese mit dem recht voluminösen Absorbstent mit einer Stentdicke von 150µm eher gemieden wurden (Mehilli et al., 2003). Sie spiegeln die Unterschiede in der Patientenauswahl zwischen den Registern und randomisierten Studien insbesondere in der BVS-Stent-Ära wider (de Boer et al., 2011). Eine generelle 2-Jahres-TLF-Rate nach BVS-Stent-Implantation zwischen 3,2% und 20,8%, die in den verschiedenen randomisierten Studien und Registern berichtet wurde, stimmt mit unseren Ergebnissen überein (Ali et al., 2017) (Moscarella et al., 2016).

Ein erhöhtes BVS-Stentthromboserisiko bei kurz- und langfristiger Nachbeobachtungen wurde bereits in Registern, sowie randomisierten Studien berichtet (Capodanno et al., 2015;)(D. J.

Kereiakes et al., 2017) (Serruys, Chevalier, et al., 2016). Die in unserer Untersuchung beobachtete 2-Jahres BVS-Stentthromboserate von 1,2% bei Frauen und 2,7% bei Männern gehört zu den niedrigsten in der BVS-Stentliteratur (Shreenivas et al., 2017)(Wykrzykowska et al., 2017). Dies ist zum Teil auf größere Diameter der behandelten Gefäße, die obligatorische Läsionsvorbereitung und die 95%ige Nachdehnungsrate in unserer Studie zurückzuführen. Ein kleiner Gefäßdurchmesser stellt einen weiteren Einflussfaktor für das Auftreten einer Stentthrombose dar. Als Erklärung wird die stärkere Beeinflussung der neointimalen Gewebeproliferation auf den Gefäßdurchmesser gesehen, besonders bei zusätzlicher Verengung durch dicke Stentstreben (Cassese et al., 2014).

Ein optimales verfahrenstechnisches Ergebnis ist wichtig um das Stentthromboserisiko zu minimieren. Die ordnungsgemäße vollständige Expansion über die gesamte Länge des verwendeten Stents muss sichergestellt werden. Das Risiko einer Stentthrombose steigt mit der Gesamtstentlänge, jedoch muss die gesamte Läsion bedeckt sein, da vor allem freiliegende Plaques an den Stentenden zu Dissektionen, Blutflussänderungen und zu einem thrombogenen Milieu führen können. All diese Faktoren begünstigen wiederum das Auftreten einer Stentthrombose (Bimmer et al. 2014). Eine optimale Läsionsvorbereitung reduziert das Risiko einer Stentmalapposition, die Nachdehnung nach Implantation soll die unvollständige Entfaltung des Stentgerüsts verhindern. Beides wiederum unabhängige Risikofaktoren zur Entstehung einer Stentthrombose (Sudhir et al. 2013).

Bislang konnte nicht nachgewiesen werden, dass das Geschlecht einen Einfluss auf das Stentthrombose Risiko nach der Implantation von beschichteten oder unbeschichteten metallischen Koronarstents hat (Lansky et al., 2005) (Mehilli et al., 2003) (Mehilli et al., 2000) (Solinas et al., 2007) (Stefanini et al., 2013) (Stefanini et al., 2012). Unsere Studie deutet darauf hin, dass Frauen, die sich einer BVS-Stentimplantation unterziehen, ein geringeres Risiko für eine BVS-Stentthrombose haben könnten im Vergleich zu Männern. Innerhalb der mit BVS-Stent behandelten Patienten der oben genannten Meta-Analyse und der Amsterdam Investigator-Initiated Absorb Strategy (AIDA) All-Comers-Studie lag die kumulative Inzidenz der 2-Jahres BVS-Stentthromboserate bei Frauen bei 1,3% bzw. 1,7% und bei Männern bei 2,0% bzw. 4,2% (Shreenivas et al., 2017) (Wykrzykowska et al., 2017). Darüber hinaus lag in beiden Studien eine grenzwertige Interaktion zwischen dem Geschlecht und dem implantierten Stenttyp mit dem Auftreten einer Stentthrombose innerhalb von 2 Jahren vor. Diese Daten deuten daraufhin das Männer die mittels BVS behandelt wurden ein erhöhtes Stentthromboserisiko tragen. In unserer Studienpopulation traten BVS-Stentthrombosen bei Frauen ausschließlich innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation auf, zwischen dem ersten und 24. Monat konnten keine späten BVS-Thrombosen beobachtet werden.

BVS-Stents wurden entwickelt, um die Grenzen der DES-Stent Technologie zu überwinden – vor allem die im langfristigen Verlauf bis zu 10 Jahre nach Koronarintervention auftretenden Stent-bezogenen Ereignisse wie die In-stent-Restenose oder späte Stentthrombosen (Yamaji et al., 2010).

Entgegen der Erwartungen werden bis zu drei Jahre nach der BVS-Stentimplantation Stent-bezogene Ereignisse beobachtet (Raber et al., 2015) (Serruys, Chevalier, et al., 2016). Die elastische Rückstellkraft aufgrund der geringeren radialen Festigkeit der Polylactidsäure-Absorbstents (Dalos et al., 2016) (Stone et al., 2017), sowie die anhaltende Entzündung, die den Resorptionsprozess begleitet und dadurch die Stentthrombose sowie Neoatherosklerose fördert, können diese Ergebnisse erklären (Bourantas et al., 2014) (Kunio, Wong, Markham, & Edelman, 2018) (Raber et al., 2015). Die TLR-Raten in unserer Studie liegen bei 7,5% bei Frauen und 12,4% bei Männern, welche sich von den Raten in ausgewählten stabilen Populationen randomisierter Studien unterscheiden, 3,7% vs. 4,8% (Shreenivas et al., 2017). In unserer relativ unselektierten Patientenpopulation ist das Risiko einer Revaskularisation der Zielläsion bedingt durch eine Myokardischämie bei Frauen während des ersten Jahres um 30% geringer als bei Männern, dieser Unterschied zwischen Frauen und Männern nimmt nach dem ersten Jahr weiter zu bis auf über 60%. Das weibliche Geschlecht ist der einzige protektive unabhängige Prädiktor für das Auftreten einer TLR nach der BVS-Implantation in unserem Studien-Kollektiv.

Wir können nur über die möglichen Mechanismen für diesen geschlechtsspezifischen Unterschied bei der BVS-Stentthrombose, sowie Restenose spekulieren. Erstens spielen die physikalischen und Designeigenschaften des BVS eine wichtige Rolle bei der Implantation und Integration des Stents in die Gefäßwand (Bourantas et al., 2014) (Kolandaivelu et al., 2011) (Nakatani et al., 2016). Frauen weisen weniger komplexe und verkalkte, sowie kürzere Läsionen auf, was die Platzierung und Anlagerung des Stents an die Gefäßwand erleichtert. Zweitens führt der intraluminalen Absorptionsprozess und die damit einhergehende Diskontinuität des Stents dazu das einzelne Stent-Fragmente in das Gefäßlumen hineinragen und so ein thrombogenes Milieu entsteht (Bourantas et al., 2014) (Onuma et al., 2016) (Puricel et al., 2016) (Stone et al., 2017). Das initial die Stentstreben bedeckende Gewebe stellt höchstwahrscheinlich durch Entzündung getriggerte Fibrinablagerungen dar, wodurch die Ausbildung einer Neointima gestört wird, das Risiko für eine späte Malapposition steigt sowie die Gefahr einer Neoatherosklerose besteht. Obwohl es keine Daten über geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der vaskulären Reaktion nach BVS-Implantation gibt, zeigte eine große Tierstudie nach der Implantation von DES vorübergehende geschlechtsspezifische Unterschiede bezogen auf das Ausmaß und den Zeitpunkt der intravaskulären Entzündungsreaktion was die Auflösung des fibrinösen Gewebes auf den Stentstreben mit einschließt (Kunio et al., 2018).

5.1 Limitationen der Studie:

Auch wenn alle Patienten, die mindestens einen BVS in unseren Studienzentren erhalten haben in die Studie aufgenommen wurden könnte die Auswahl der Patienten für die BVS-Stentimplantation durch eine subjektive Patientenselektion beeinflusst worden sein. Da Frauen anatomisch kleinere Koronargefäße aufweisen, ist es möglich das der Selektion-Bias hier einen größeren Einfluß als bei den männlichen Patienten hat. Der breitere Einsatz von intravaskulärer Bildgebung hätte weitere Informationen über den Absorptionsprozess und aufgetretene Stentkomplikationen liefern können. Obwohl wir über 2-Jahres-Ergebnisse von mehr als 1000 Patienten berichten, ist ein Follow-Up über die komplette Resorptionszeit der BVS-Stents (3-4 Jahre) hinaus erforderlich, um die Rolle des Geschlechts auf den Resorptionsprozess besser zu untersuchen

6 Zusammenfassung:

Die Ereignisraten nach Implantation von BVS bei Frauen und Männern sind im Langzeitverlauf insgesamt höher als in der klinischen Routine zu erwarten, jedoch zeigen sich keine signifikanten Unterschiede beider Geschlechter in Bezug auf den primären Endpunkt. Männer zeigen tendenziell höhere Raten von Zielgefäßrevaskularisierungen. Die ausgeprägtere koronare Herzkrankheit, sowie die stärker verkalkten Läsionen bei Männern im Vergleich zu Frauen könnten eine Ursache für die um das dreifache erhöhte Stentthromboserate sein. Das Bestehen von komplexen Läsionen hatte die höchste Vorhersagekraft bezüglich des Auftretens des DOCE und der Zielläsionsrevaskularisierung bei beiden Geschlechtern. Alles in allem werfen diese Ergebnisse weitere Fragen auf, die in umfassenden und randomisierten Studien beantwortet werden müssen. BVS, die in der klinischen Routine eingesetzt werden, zeigen bei Frauen tendenziell bessere Ergebnisse als bei Männern, was nur teilweise mit der geringeren Komplexität der koronaren Herzkrankheit bei Frauen zusammenhängt. Größere Patientenkohorten und Nachbeobachtungen über die BVS-Resorptionszeit hinaus sind jedoch erforderlich, um die beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede zu bestätigen.

6.1 Auswirkungen auf die tägliche Praxis

Die beobachtete geringere Inzidenz von wiederholten Revaskularisationen und das Fehlen einer späten BVS-Thrombose bei Frauen im Vergleich zu Männern könnte darauf hindeuten, dass Frauen, die sich einer Koronarintervention bei weniger komplexen Läsionen, in großen Herzkranzgefäßen unterziehen, besser für die BVS-Technologie geeignet sind.

7 Literaturverzeichnis

1. Ali, Z. A., Serruys, P. W., Kimura, T., Gao, R., Ellis, S. G., Kereiakes, D. J., . . . Stone, G. W. (2017). 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy. *Lancet*, *390*(10096), 760-772. doi:10.1016/s0140-6736(17)31470-8
2. Ann, S. H., De Jin, C., Singh, G. B., Lim, K. H., Chung, J. W., Garg, S., . . . Shin, E. S. (2016). Gender differences in plaque characteristics of culprit lesions in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart Vessels*, *31*(11), 1767-1775. doi:10.1007/s00380-016-0806-1
3. Aziz, F. (2014). Coronary Artery Disease in Women: An Unsolved Dilemma. *Journal of Clinical Medicine Research*, *6*(2), 86-90. doi:10.14740/jocmr1725w
4. Baquet, M., Brenner, C., Wenzler, M., Eickhoff, M., David, J., Brunner, S., . . . Mehilli, J. (2017). Impact of Clinical Presentation on Early Vascular Healing After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation. *J Interv Cardiol*, *30*(1), 16-23. doi:10.1111/joic.12359
5. Barrett-Connor, E., & Bush, T. L. (1991). Estrogen and coronary heart disease in women. *Jama*, *265*(14), 1861-1867.
6. Bimmer E. Claessen, José P.S. Henriques, Farouc A. Jaffer, Roxana Mehran, Jan J. Piek, George D. Dangas; Stent Thrombosis: A clinical perspective; JACC: Cardiovascular Interventions Oct 2014, 7 (10) 10811092; DOI:10.1016/j.jcin.2014.05.016
7. Bugiardini, R., & Bairey Merz, C. N. (2005). Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *Jama*, *293*(4), 477-484. doi:10.1001/jama.293.4.477
8. Camenzind, E., Steg, P. G., & Wijns, W. (2007). Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*, *115*(11), 1440-1455; discussion 1455. doi:10.1161/circulationaha.106.666800
9. Canto, J. G., Rogers, W. J., Goldberg, R. J., Peterson, E. D., Wenger, N. K., Vaccarino, V., . . . Zheng, Z. J. (2012). Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *Jama*, *307*(8), 813-822. doi:10.1001/jama.2012.199
10. Capodanno, D., Gori, T., Nef, H., Latib, A., Mehilli, J., Lesiak, M., . . . Tamburino, C. (2015). Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention*, *10*(10), 1144-1153. doi:10.4244/eijy14m07_11
11. Cassese, S., Byrne, R. A., Tada, T., Piniack, S., Joner, M., Ibrahim, T., . . . Kastrati, A. (2014). Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*, *100*(2), 153-159. doi:10.1136/heartjnl-2013-304933
12. Christine, H., Steve, F., Anthony, O. H., & Gill, V. (1995). Coronary heart disease and physical activity in South Asian women: local context and challenges. *Health Education Journal*, *54*(4), 431-443. doi:10.1177/001789699505400406
13. Da Silva, A., Widmer, L. K., Ziegler, H. W., Nissen, C., & Schweizer, W. (1979). The Basle longitudinal study: report on the relation of initial glucose level to baseline ECG abnormalities, peripheral artery disease, and subsequent mortality. *J Chronic Dis*, *32*(11-12), 797-803.
14. Daly, C., Clemens, F., Lopez Sendon, J. L., Tavazzi, L., Boersma, E., Danchin, N., . . . Fox, K. M. (2006). Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*, *113*(4), 490-498. doi:10.1161/circulationaha.105.561647
15. Danzi GB, Sesana M, Arieti M, Villa G, Rutigliano S, Aprile A, Nicolino A, Moshiri S, Valenti R. (2015) Does optimal lesion preparation reduce the amount of acute recoil of the Absorb BVS? Insights from a real world population. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 Nov 15;86(6):984-91. doi: 10.1002/ccd.26148

16. Davies, M. J. (1990). A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*, 82(3 Suppl), li38-46.
17. Ellis, G. (2017). A Bioresorbable Everolimus-Eluting Scaffold Versus a Metallic Everolimus-Eluting Stent III - ABSORB III. *JACC*.
18. Ellis, S. G., Kereiakes, D. J., Metzger, D. C., Caputo, R. P., Rizik, D. G., Teirstein, P. S., . . . Stone, G. W. (2015). Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 373(20), 1905-1915. doi:10.1056/NEJMoa1509038
19. Farb, A., Burke, A. P., Tang, A. L., Liang, T. Y., Mannan, P., Smialek, J., & Virmani, R. (1996). Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*, 93(7), 1354-1363.
20. Fischman, D. L., Leon, M. B., Baim, D. S., Schatz, R. A., Savage, M. P., Penn, I., . . . et al. (1994). A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*, 331(8), 496-501. doi:10.1056/nejm199408253310802
21. Ford, E. S., Ajani, U. A., Croft, J. B., Critchley, J. A., Labarthe, D. R., Kottke, T. E., . . . Capewell, S. (2007). Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*, 356(23), 2388-2398. doi:10.1056/NEJMsa053935
22. Gao, R., Yang, Y., Han, Y., Huo, Y., Chen, J., Yu, B., . . . Stone, G. W. (2015). Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Metallic Stents in Patients With Coronary Artery Disease: ABSORB China Trial. *J Am Coll Cardiol*, 66(21), 2298-2309. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.054
23. Garcia-Garcia, H. M., Gonzalo, N., Pawar, R., Kukreja, N., Dudek, D., Thuesen, L., . . . Serruys, P. W. (2009). Assessment of the absorption process following bioabsorbable everolimus-eluting stent implantation: temporal changes in strain values and tissue composition using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. A substudy of the ABSORB clinical trial. *EuroIntervention*, 4(4), 443-448.
24. Garg, S., Bourantas, C., & Serruys, P. W. (2013). New concepts in the design of drug-eluting coronary stents. *Nat Rev Cardiol*, 10(5), 248-260. doi:10.1038/nrcardio.2013.13
25. Gomez-Lara, J., Brugaletta, S., Farooq, V., van Geuns, R. J., De Bruyne, B., Windecker, S., . . . Serruys, P. W. (2011). Angiographic geometric changes of the lumen arterial wall after bioresorbable vascular scaffolds and metallic platform stents at 1-year follow-up. *JACC Cardiovasc Interv*, 4(7), 789-799. doi:10.1016/j.jcin.2011.04.009
26. Griendling, K. K., & Alexander, R. W. (1997). Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation*, 96(10), 3264-3265.
27. Gupta, V., & Grande-Allen, K. J. (2006). Effects of static and cyclic loading in regulating extracellular matrix synthesis by cardiovascular cells. *Cardiovasc Res*, 72(3), 375-383. doi:10.1016/j.cardiores.2006.08.017
28. Hasskarl, J. (2014). Everolimus. *Recent Results Cancer Res*, 201, 373-392. doi:10.1007/978-3-642-54490-3_23
29. Heida, K. Y., Franx, A., van Rijn, B. B., Eijkemans, M. J., Boer, J. M., Verschuren, M. W., . . . van der Schouw, Y. T. (2015). Earlier Age of Onset of Chronic Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus After a Hypertensive Disorder of Pregnancy or Gestational Diabetes Mellitus. *Hypertension*, 66(6), 1116-1122. doi:10.1161/hypertensionaha.115.06005
30. Hoffmann, R., Mintz, G. S., Dussailant, G. R., Popma, J. J., Pichard, A. D., Satler, L. F., . . . Leon, M. B. (1996). Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, 94(6), 1247-1254.
31. Huxley, R., Barzi, F., & Woodward, M. (2006). Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *Bmj*, 332(7533), 73-78. doi:10.1136/bmj.38678.389583.7C
32. Jakobsen, L., Niemann, T., Thorsgaard, N., Nielsen, T. T., Thuesen, L., Lassen, J. F., . . . Johnsen, S. P. (2012). Sex- and age-related differences in clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*, 8(8), 904-911. doi:10.4244/eijv8i8a139

33. Johnson, G. (2013). XIENCE™ V Everolimus Eluting Coronary Stent System (EECSS) PMA # P070015. Retrieved from https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4333s1-03%20-%20XIENCE%20V%20Panel_Abbott%20Vascular%20Presentation.pdf
34. Jonasson, L., Holm, J., Skalli, O., Bondjers, G., & Hansson, G. K. (1986). Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*, *6*(2), 131-138.
35. Joner, M., Finn, A. V., Farb, A., Mont, E. K., Kolodgie, F. D., Ladich, E., . . . Virmani, R. (2006). Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*, *48*(1), 193-202. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.042
36. Jinnouchi H, Torii S, Sakamoto A, Kolodgie FD, Virmani R, Finn AV. (2019) Fully bioresorbable vascular scaffolds : lessons learned and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2019 May;16(5):286-304. doi: 10.1038/s41569-018-0124-7
37. Karanasos, A., Simsek, C., Gnanadesigan, M., van Ditzhuijzen, N. S., Freire, R., Dijkstra, J., . . . Regar, E. (2014). OCT assessment of the long-term vascular healing response 5 years after everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold. *J Am Coll Cardiol*, *64*(22), 2343-2356. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.029
38. Katus, H. A., Hamm, C., Zahn, R., (2018) Pocket-Leitlinie: Vierte Definition des Myokardinfarktes (Version 2018), *European Heart Journal* 2018, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
39. Kedhi, E., Joesoef, K. S., McFadden, E., Wassing, J., van Mieghem, C., Goedhart, D., & Smits, P. C. (2010). Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*, *375*(9710), 201-209. doi:10.1016/s0140-6736(09)62127-9
40. Kereiakes, D. J., Ellis, S. G., Metzger, C., Caputo, R. P., Rizik, D. G., Teirstein, P. S., . . . Stone, G. W. (2017). 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol*, *70*(23), 2852-2862. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.010
41. Kereiakes, D. J., Onuma, Y., Serruys, P. W., & Stone, G. W. (2016). Bioresorbable Vascular Scaffolds for Coronary Revascularization. *Circulation*, *134*(2), 168.
42. Kimura, T., Abe, K., Shizuta, S., Odashiro, K., Yoshida, Y., Sakai, K., . . . Nobuyoshi, M. (2002). Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries. *Circulation*, *105*(25), 2986-2991.
43. Kimura, T., Kozuma, K., Tanabe, K., Nakamura, S., Yamane, M., Muramatsu, T., . . . Stone, G. W. (2015). A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*, *36*(47), 3332-3342. doi:10.1093/eurheartj/ehv435
44. Kolandaivelu, K., Swaminathan, R., Gibson, W. J., Kolachalama, V. B., Nguyen-Ehrenreich, K. L., Giddings, V. L., . . . Edelman, E. R. (2011). Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*, *123*(13), 1400-1409. doi:10.1161/circulationaha.110.003210
45. Kramer, M. C., Rittersma, S. Z., de Winter, R. J., Ladich, E. R., Fowler, D. R., Liang, Y. H., . . . Virmani, R. (2010). Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol*, *55*(2), 122-132. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.007
46. Kunadian, V., Qiu, W., Lagerqvist, B., Johnston, N., Sinclair, H., Tan, Y., . . . Angioplasty, R. (2017). Gender Differences in Outcomes and Predictors of All-Cause Mortality After Percutaneous Coronary Intervention (Data from United Kingdom and Sweden). *Am J Cardiol*, *119*(2), 210-216. doi:10.1016/j.amjcard.2016.09.052
47. Lampert, T. (2011). Rauchen – Aktuelle Entwicklungen bei Erwachsenen. Retrieved from https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_4_Rauchen.pdf;jsessionid=D1A555FC159A6724339C97C2D07C2859.1 cid381? blob=publicationFile

48. Lansky, A. J., Ng, V. G., Maehara, A., Weisz, G., Lerman, A., Mintz, G. S., . . . Stone, G. W. (2012). Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition, and clinical outcomes in acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging*, 5(3 Suppl), S62-72. doi:10.1016/j.jcmg.2012.02.003
49. McDaniel, H. (2018). Trial Vignettes Contemporary trials 3: DES. Retrieved from <http://slideplayer.com/slide/7779756/>
50. Mehilli, J., Kastrati, A., Bollwein, H., Dibra, A., Schühlen, H., Dirschinger, J., & Schomig, A. (2003). Gender and restenosis after coronary artery stenting. *Eur Heart J*, 24(16), 1523-1530.
51. Mehilli, J., Kastrati, A., Dirschinger, J., Bollwein, H., Neumann, F. J., & Schomig, A. (2000). Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting. *Jama*, 284(14), 1799-1805.
52. Mensink, G. B., Schienkiewitz, A., Haftenberger, M., Lampert, T., Ziese, T., & Scheidt-Nave, C. (2013). [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 786-794. doi:10.1007/s00103-012-1656-3
53. Morice, M. C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., . . . Falotico, R. (2002). A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 346(23), 1773-1780. doi:10.1056/NEJMoa012843
54. Mosca, L., Benjamin, E. J., Berra, K., Bezanson, J. L., Dolor, R. J., Lloyd-Jones, D. M., . . . Wenger, N. K. (2011). Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association. *Circulation*, 123(11), 1243-1262. doi:10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
55. Moses, J. W., Leon, M. B., Popma, J. J., Fitzgerald, P. J., Holmes, D. R., O'Shaughnessy, C., . . . Kuntz, R. E. (2003). Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*, 349(14), 1315-1323. doi:10.1056/NEJMoa035071
56. Muramatsu, T., Onuma, Y., Garcia-Garcia, H. M., Farooq, V., Bourantas, C. V., Morel, M. A., . . . Serruys, P. W. (2013). Incidence and short-term clinical outcomes of small side branch occlusion after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: an interim report of 435 patients in the ABSORB-EXTEND single-arm trial in comparison with an everolimus-eluting metallic stent in the SPIRIT first and II trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 6(3), 247-257. doi:10.1016/j.jcin.2012.10.013
57. Nakazawa, G., Finn, A. V., Joner, M., Ladich, E., Kutys, R., Mont, E. K., . . . Virmani, R. (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. doi:10.1161/circulationaha.107.762047
58. Nakazawa, G., Finn, A. V., Vorpahl, M., Ladich, E. R., Kolodgie, F. D., & Virmani, R. (2011). Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 57(4), 390-398. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.066
59. Nakazawa, G., Otsuka, F., Nakano, M., Vorpahl, M., Yazdani, S. K., Ladich, E., . . . Virmani, R. (2011). The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 57(11), 1314-1322. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.011
60. Nikolsky, E., Lansky, A. J., Sudhir, K., Doostzadeh, J., Cutlip, D. E., Piana, R., . . . Stone, G. W. (2009). SPIRIT IV trial design: a large-scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 158(4), 520-526.e522. doi:10.1016/j.ahj.2009.07.025
61. Nishio, S., Kosuga, K., Igaki, K., Okada, M., Kyo, E., Tsuji, T., . . . Ikeguchi, S. (2012). Long-Term (>10 Years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-L-lactic acid

- coronary stents: Igaki-Tamai stents. *Circulation*, 125(19), 2343-2353. doi:10.1161/circulationaha.110.000901
62. Onuma, Y., Serruys, P. W., Muramatsu, T., Nakatani, S., van Geuns, R. J., de Bruyne, B., . . . Ormiston, J. A. (2014). Incidence and imaging outcomes of acute scaffold disruption and late structural discontinuity after implantation of the absorb Everolimus-Eluting fully bioresorbable vascular scaffold: optical coherence tomography assessment in the ABSORB cohort B Trial (A Clinical Evaluation of the Bioabsorbable Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv*, 7(12), 1400-1411. doi:10.1016/j.jcin.2014.06.016
 63. Onuma, Y., Sotomi, Y., Shiomi, H., Ozaki, Y., Namiki, A., Yasuda, S., . . . Kimura, T. (2016). Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent: insights from the randomised ABSORB Japan trial. *EuroIntervention*, 12(9), 1090-1101. doi:10.4244/eijy16m09_01
 64. Ormiston, J. A., Serruys, P. W., Regar, E., Dudek, D., Thuesen, L., Webster, M. W., . . . Veldhof, S. (2008). A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*, 371(9616), 899-907. doi:10.1016/s0140-6736(08)60415-8
 65. Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., . . . Zannad, F. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 33(13), 1635-1701. doi:10.1093/eurheartj/ehs092
 66. Prugger, C., Heidrich, J., Wellmann, J., Dittrich, R., Brand, S. M., Telgmann, R., . . . Keil, U. (2012). Trends in cardiovascular risk factors among patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE I, II, and III surveys in the Munster region. *Dtsch Arztebl Int*, 109(17), 303-310. doi:10.3238/arztebl.2012.0303
 67. Quinn, M. T., Parthasarathy, S., Fong, L. G., & Steinberg, D. (1987). Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(9), 2995-2998.
 68. Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., . . . Stroke Statistics, S. (2012). Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 125(1), e2-e220. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ac046
 69. Roger, V. L., Weston, S. A., Gerber, Y., Killian, J. M., Dunlay, S. M., Jaffe, A. S., . . . Jacobsen, S. J. (2010). Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. *Circulation*, 121(7), 863-869. doi:10.1161/circulationaha.109.897249
 70. Ross, R. (1986). The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med*, 314(8), 488-500. doi:10.1056/nejm198602203140806
 71. Ross, R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340(2), 115-126. doi:10.1056/nejm199901143400207
 72. Scheidt-Nave, C., Du, Y., Knopf, H., Schienkiewitz, A., Ziese, T., Nowossadeck, E., . . . Busch, M. A. (2013). [Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 661-667. doi:10.1007/s00103-013-1670-0
 73. Schmidt, M., Jacobsen, J. B., Lash, T. L., Botker, H. E., & Sorensen, H. T. (2012). 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and

- long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *Bmj*, 344, e356. doi:10.1136/bmj.e356
74. Serruys, P. W., Chevalier, B., Dudek, D., Cequier, A., Carrie, D., Iniguez, A., . . . Onuma, Y. (2015). A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*, 385(9962), 43-54. doi:10.1016/s0140-6736(14)61455-0
 75. Serruys, P. W., Chevalier, B., Sotomi, Y., Cequier, A., Carrie, D., Piek, J. J., . . . Onuma, Y. (2016). Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*, 388(10059), 2479-2491. doi:10.1016/s0140-6736(16)32050-5
 76. Serruys, P. W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., . . . et al. (1994). A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*, 331(8), 489-495. doi:10.1056/nejm199408253310801
 77. Serruys, P. W., Kutryk, M. J., & Ong, A. T. (2006). Coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 354(5), 483-495. doi:10.1056/NEJMra051091
 78. Serruys, P. W., Onuma, Y., Garcia-Garcia, H. M., Muramatsu, T., van Geuns, R. J., de Bruyne, B., . . . Ormiston, J. A. (2014). Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months. *EuroIntervention*, 9(11), 1271-1284. doi:10.4244/eijv9i11a217
 79. Serruys, P. W., Ormiston, J., van Geuns, R. J., de Bruyne, B., Dudek, D., Christiansen, E., . . . Onuma, Y. (2016). A Polylactide Bioresorbable Scaffold Eluting Everolimus for Treatment of Coronary Stenosis: 5-Year Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*, 67(7), 766-776. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.060
 80. Serruys, P. W., Ruygrok, P., Neuzner, J., Piek, J. J., Seth, A., Schofer, J. J., . . . Daemen, J. (2006). A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent:the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*, 2(3), 286-294.
 81. Serruys, P. W., Strauss, B. H., Beatt, K. J., Bertrand, M. E., Puel, J., Rickards, A. F., . . . et al. (1991). Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*, 324(1), 13-17. doi:10.1056/nejm199101033240103
 82. Shah, P. K. (1996). Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. *Cardiol Clin*, 14(1), 17-29.
 83. Shreenivas, S., Kereiakes, D. J., Ellis, S. G., Gao, R., Kimura, T., Onuma, Y., . . . Stone, G. W. (2017). Efficacy and Safety of the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold in Females and Males: Results of an Individual Patient-Level Pooled Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 10(18), 1881-1890. doi:10.1016/j.jcin.2017.07.036
 84. Silber, S., Borggreffe, M., Böhm, M., Hoffmeister, H.M., Dietz, R., Ertl, G., Heusch, G. (2007) Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von meikamenten freisetzenden koronarstents (DES). *Der Kardiologe*, 1:84-111. doi: 10.1007/s12181-007-0012-6
 85. Smits, P. (2012). TCT-35 Evaluation of the Absorb Everolimus Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold (Absorb BVS) in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions: 3 Year Clinical Results of the ABSORB Cohort B1 Trial. *J Am Coll Cardiol*, 60(17 Supplement), B11. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.043
 86. Sotomi, Y., Onuma, Y., Dijkstra, J., Eggermont, J., Liu, S., Tenekecioglu, E., . . . Kimura, T. (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. doi:10.1253/circj.CJ-16-0818

87. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung. (2018, 24.03.2018). Retrieved from http://www.gbe-bund.de/oowa921install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=74204593&nummer=6&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=82645415
88. Stone, G. W., Midei, M., Newman, W., Sanz, M., Hermiller, J. B., Williams, J., . . . Petersen, J. L. (2009). Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation*, *119*(5), 680-686. doi:10.1161/circulationaha.108.803528
89. Sudhir, K., Hermiller, J. B., Ferguson, J. M., & Simonton, C. A. (2013). Risk factors for coronary drug-eluting stent thrombosis: influence of procedural, patient, lesion, and stent related factors and dual antiplatelet therapy. *ISRN cardiology*, *2013*, 748736. doi:10.1155/2013/748736
90. Suwannasom, P., Sotomi, Y., Ishibashi, Y., Cavalcante, R., Albuquerque, F. N., Macaya, C., . . . Onuma, Y. (2016). The Impact of Post-Procedural Asymmetry, Expansion, and Eccentricity of Bioresorbable Everolimus-Eluting Scaffold and Metallic Everolimus-Eluting Stent on Clinical Outcomes in the ABSORB II Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, *9*(12), 1231-1242. doi:10.1016/j.jcin.2016.03.027
91. Tanimoto, S., Serruys, P. W., Thuesen, L., Dudek, D., de Bruyne, B., Chevalier, B., & Ormiston, J. A. (2007). Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent and the everolimus-eluting cobalt chromium coronary stent: insights from the ABSORB and SPIRIT trials. *Catheter Cardiovasc Interv*, *70*(4), 515-523. doi:10.1002/ccd.21136
92. Taniwaki, M., Radu, M. D., Zaugg, S., Amabile, N., Garcia-Garcia, H. M., Yamaji, K., . . . Raber, L. (2016). Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography. *Circulation*, *133*(7), 650-660. doi:10.1161/circulationaha.115.019071
93. Tedgui, A., & Mallat, Z. (2006). Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*, *86*(2), 515-581. doi:10.1152/physrev.00024.2005
94. Tsuchida, K., Piek, J. J., Neumann, F. J., van der Giessen, W. J., Wiemer, M., Zeiher, A. M., . . . Serruys, P. W. (2005). One-year results of a durable polymer everolimus-eluting stent in de novo coronary narrowings (The SPIRIT FIRST Trial). *EuroIntervention*, *1*(3), 266-272.
95. Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C, McFadden EP, Lablanche JM, Bertrand ME. (1999). Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function 6 month after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Aug;34(2):476-85.
96. Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Feletou, M., & Tang, E. H. (2017). Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*, *219*(1), 22-96. doi:10.1111/apha.12646
97. Vasan, R. S., Larson, M. G., Leip, E. P., Evans, J. C., O'Donnell, C. J., Kannel, W. B., & Levy, D. (2001). Impact of High-Normal Blood Pressure on the Risk of Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, *345*(18), 1291-1297. doi:10.1056/NEJMoa003417
98. Vert, M. (2009). Bioabsorbable polymers in medicine: an overview. *EuroIntervention*, *5 Suppl F*, F9-f14. doi:10.4244/eijv5ifa2
99. Vorpahl, M., Finn, A. V., Nakano, M., & Virmani, R. (2009). The bioabsorption process: tissue and cellular mechanisms and outcomes. *EuroIntervention*, *5 Suppl F*, F28-35. doi:10.4244/eijv5ifa5

8. Danksagung

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

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich für die Bereitstellung dieser Arbeit bei Herrn Professor Dr. med. Steffen Massberg, dem Direktor der 1. Medizinischen Abteilung der Klinik der Ludwigs-Maximilians Universität München.

Bei meiner Dr. Mutter, Prof. Dr. Julinda Mehilli möchte ich mich ganz herzlich bedanken für die vielfältigen fachlichen Anregungen und Ratschläge während der gesamten Zeit.

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem Betreuer, Dr. med. Moritz Baquet, der mir mit stetiger Hilfsbereitschaft, Geduld und wertvollem Rat zur Seite stand und entscheidend für das Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

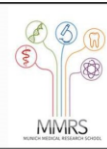
Weiterhin gilt mein Dank der Rudolf und Brigitte Zenner-Stiftung für die finanzielle Unterstützung.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Stentgruppe sei zudem für ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Betreuung und Durchführung der Studie gedankt.

9. Eidesstattliche Versicherung



Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Schmidt, Wolfgang

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Langzeitverlauf nach Implantation eines bioresorbierbaren Absorb-Stents zur Behandlung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung

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

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

München, 13.06.2021

Schmidt Wolfgang

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Eidesstattliche Versicherung

Juli 2019