

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Cardiologicum, Hamburg

Prof. Dr. med. M. W. Bergmann

**OCT-Analyse der Stenteinheilung nach DES-Implantation:
Charakteristika des R-ZES bzgl. Strutapposition und
Neointimaproliferation im zeitlichen Verlauf über 3, 6 und 9 Monate**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Laura Hildebrand
aus Emmendingen

Hamburg 2018

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 01.04.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Martin Bergmann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dirk Westermann

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Fragestellung.....	1
2 Einleitung	2
2.1 Die koronare Herzkrankheit (KHK).....	2
2.2 Die perkutane Koronarintervention als Therapieoption der KHK.....	2
2.3 Die Entwicklung von Koronarstents	3
2.3.1 Bare Metal Stents (BMS).....	3
2.3.2 Medikamentenbeschichtete Stents (DES).....	4
2.3.2.1 DES der ersten Generation	4
2.3.2.2 Entstehung und Einteilung von Stentthrombosen.....	5
2.3.2.3 DES der zweiten Generation	6
2.3.2.4 DES der dritten Generation.....	7
2.4 Die aktuelle Studienlage zu DES anhand klinischer Endpunkte	8
2.4.1 Klinische Endpunkte in Studien zu Koronarstents.....	8
2.4.1.1 In-Stent-Restenosen bei DES	8
2.4.2 Studienlage zu DES der zweiten und dritten Generation.....	9
2.4.2.1 Weitere klinische Studien zum R-ZES.....	10
2.4.3 PCI vs. CABG bei Patienten mit komplexen Läsionen	12
2.5 Duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) nach perkutaner Koronarintervention	13
2.6 Mittels intrakoronarer optischer Kohärenztomographie gemessene Strutbedeckung als Surrogatparameter für klinische Ereignisse	15
2.7 Die optische Kohärenztomographie.....	16
2.7.1 Physikalisches Prinzip der OCT	17
2.7.1.1 Das Messprinzip des Michelson-Interferometers.....	18

3	Material und Methoden.....	21
3.1	Studiendesign	21
3.1.1	ALSTER-OCT-Register.....	21
3.1.2	Patientenkollektiv und Studienablauf	21
3.2	Verwendete Stents	23
3.2.1	Endeavor® Resolute und Resolute Integrity™ (R-ZES).....	23
3.3	Durchführung der OCT-Untersuchung	24
3.3.1	Verwendetes Gerät: C7-XR FD-OCT System.....	24
3.3.2	Ablauf der OCT-Untersuchung	24
3.4	Offline-Auswertung der OCT-Bilder	25
3.4.1	Artefakte.....	27
3.4.2	Aufbau eines OCT-Querschnittsbilds mit Koronarstent	30
3.4.2.1	Definition eines Stentstruts.....	30
3.4.2.2	Überlappende Stents.....	31
3.4.2.3	Identifizierung eines Gefäßabgangs.....	31
3.4.3	Einteilung der Strutbedeckung.....	32
3.4.4	Flächenmessungen.....	33
3.4.4.1	Gefäßlumen und Stentlumen	33
3.4.4.2	Neointima- und Malappositionsfläche	34
3.4.5	Messung der Dicke der Neointima.....	36
3.5	Klinisches Follow-up	37
3.6	Statistische Analyse.....	37
4.	Ergebnisse	38
4.1	Patientencharakteristika.....	38
4.1.1	Risikofaktoren und Begleiterkrankungen.....	38
4.1.2	Klinische Präsentation bei Aufnahme.....	40
4.1.3	Läsionsmerkmale.....	41
4.2	OCT-Analyse.....	42
4.2.1	Messungen des Gefäß- und Stentlumendurchmessers.....	42
4.2.2	Beurteilung der Strutbedeckung.....	42
4.2.3	Dicke der Neointima	46

4.2.4 Risikofaktoren, Strutbedeckung und klinisches Outcome pro Patient	48
4.3 Ergebnisse des klinischen Follow-ups.....	50
4.4 Fallbeispiel.....	52
5 Diskussion.....	54
5.1 Diskussion der Patientencharakteristika	54
5.1.1 Einfluss der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen.....	54
5.1.2 Einfluss der klinischen Präsentation zum Zeitpunkt der Indexprozedur.....	56
5.1.3 Einfluss der Läsionsmerkmale	57
5.2 Diskussion der Ergebnisse der OCT-Analyse.....	60
5.2.1 Strutbedeckung und Malapposition im zeitlichen Verlauf.....	60
5.2.1.1 Vergleich der Daten im Rahmen des ALSTER-OCT-Registers.....	60
5.2.1.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen OCT-Studien zum R-ZES	61
5.2.2 Wachstum der Neointima im zeitlichen Verlauf.....	68
5.2.2.1 Vergleich der Daten im Rahmen des ALSTER-OCT-Registers	69
5.2.2.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen OCT-Studien zum R-ZES	69
5.2.3 Der R-ZES im Vergleich zu anderen DES in OCT-Studien	71
5.3 Diskussion der Ergebnisse des klinischen Follow-ups.....	72
5.4 Diskussion der erhobenen OCT-Parameter als Surrogat für klinische Ereignisse	73
5.5 Limitationen	74
5.5.1 Limitationen aufgrund des Studiendesigns	74
5.5.2 Limitationen der mit der intrakoronaren OCT gemessenen Strutbedeckung als Surrogatparameter für klinische Ereignisse	75
5.6 Ausblick (Konsequenzen für den klinischen Alltag).....	76
6 Zusammenfassung	79
7 Literaturverzeichnis	81
8 Danksagung	103
9 Lebenslauf.....	104
10 Eidesstattliche Versicherung.....	107

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Messprinzip des Michelson-Interferometers.....	19
Abbildung 2: Erstellung zweidimensionaler Querschnittsbilder.....	20
Abbildung 3: ALSTER-OCT-Register-Studienablauf.....	22
Abbildung 4: Manuelle Bildkalibrierung.....	26
Abbildung 5: Die häufigsten Artefakte.....	29
Abbildung 6: Aufbau eines OCT-Querschnittsbilds.....	30
Abbildung 7: OCT-Aufnahme von überlappenden Stents.....	31
Abbildung 8: Darstellung eines Gefäßabgangs.....	32
Abbildung 9: Darstellung der vier verschiedenen Struttypen nach ihrer Bedeckung und Lage zur Gefäßwand	33
Abbildung 10: Messung von Gefäß- und Stentlumen.....	34
Abbildung 11: Messung der Neointima- und Malappositionsfläche bei Querschnitten mit bedeckten und malappositionierten Struts.....	35
Abbildung 12: Messung der Dicke der Neointima.....	36
Abbildung 13: Auswertung auf Läsionsebene.....	43
Abbildung 14: Auswertung auf Querschnittsebene.....	44
Abbildung 15: Anteile der Strutbedeckung an den vier Kategorien.....	45
Abbildung 16: unbedeckte Struts.....	45
Abbildung 17: Dicke der Neointima.....	46
Abbildung 18: Mittlere Neointimafläche.....	46
Abbildung 19: Anteil der Struttypen in der OCT-Analyse nach 3 Monaten	52
Abbildung 20: Angiographie- und OCT-Aufnahmen einer R-ZES-Implantation und des Follow-ups nach 3 Monaten	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren und Begleiterkrankungen des gesamten Patientenkollektivs.	38
Tabelle 2: Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der 3-, 6- und 9-Monatsgruppen...	39
Tabelle 3: Klinische Präsentation bei Aufnahme des gesamten Patientenkollektivs.....	40
Tabelle 4: Klinische Präsentation bei Aufnahme der 3-, 6- und 9-Monatsgruppen.....	40
Tabelle 5: Läsionsmerkmale des gesamten Patientenkollektivs.....	41
Tabelle 6: Läsionsmerkmale der 3-, 6- und 9-Monatsgruppen.....	42
Tabelle 7: Ergebnisse der OCT-Analyse nach 3, 6 und 9 Monaten.....	47
Tabelle 8: Risikofaktoren, Strutbedeckung und klinisches Outcome pro Patient der 3-Monatsgruppe.....	48
Tabelle 9: Risikofaktoren, Strutbedeckung und klinisches Outcome pro Patient der 6-Monatsgruppe.....	49
Tabelle 10: Risikofaktoren, Strutbedeckung und klinisches Outcome pro Patient der 9-Monatsgruppe.....	50
Tabelle 11: Ergebnisse des klinischen Follow-Ups.....	51
Tabelle 12: Dauer der DAPT-Einnahme nach der R-ZES-Implantation	51

Abkürzungsverzeichnis

ACS	akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)
ARC	Akademisches Forschungskonsortium (Academic Research Consortium)
ASS	Acetylsalicylsäure
BES	Biolimus freisetzender Stent (biolimus eluting stent)
BMS	unbeschichteter Stent (bare metal stent)
CABG	Koronararterien-Bypassoperation (coronary artery bypass grafting)
CTO	chronischer Koronarverschluss (chronic total occlusion)
DAPT	duale Thrombozytenaggregationshemmung (dual antiplatelet therapy)
DES	medikamentenbeschichteter Stent (drug eluting stent)
EES	Everolimus freisetzender Stent (everolimus eluting stent)
E-ZES	Endeavor [®] Zotarolimus freisetzender Stent
FDA	Food and Drug Administration
FD-OCT	Frequency- oder Fourier-Domain optische Kohärenztomographie
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
ISA	unvollständige Stentapposition (incomplete stent apposition)
ISR	In-Stent-Restenose
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
KHK	koronare Herzkrankheit
LAD	Ramus interventrikularis anterior (left anterior descending)
LST	späte Stentthrombose (late stent thrombosis)
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	schwere kardiale Komplikationen (major adverse cardiac events)
MACCE	schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen (major adverse cardiac and cerebrovascular events)

MI	Myokardinfarkt
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt (non-ST-segment elevation myocardial infarction)
OCT	optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography)
OR	Odds-Ratio
O-SES	Osiro Sirolimus freisetzender Stent (Osiro sirolimus eluting stent)
PCI	perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention)
PDGF	Platelet-derived growth factor
PES	Paclitaxel freisetzender Stent (paclitaxel eluting stent)
POBA	Ballondilatation (plain old balloon angioplasty)
PVP	Polyvinylpyrrolidon
RCA	rechte Koronararterie
R-ZES	Endeavor Resolute [®] oder Resolute Integrity [™] Zotarolimus freisetzender Stent
SEM	Standardfehler (standard error of the mean)
SES	Sirolimus freisetzender Stent (sirolimus eluting stent)
ST	Stentthrombose
STEMI	ST-Hebungsinfarkt (ST-segment elevation myocardial infarction)
SYNTAX	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery
TD-OCT	Time-Domain optische Kohärenztomographie
TLR	erneute Revaskularisierung der Ziel-Läsion (target lesion revascularization)
TVR	erneute Revaskularisierung des Ziel-Gefäßes (target vessel revascularization)
VLST	sehr späte Stentthrombose (very late stent thrombosis)
ZES	Zotarolimus freisetzender Stent (zotarolimus eluting stent)

1 Fragestellung

Klinische Ereignisse nach einer perkutanen Koronarintervention sind bei der Verwendung neuerer medikamentenbeschichteter Koronarstents (DES) inzwischen selten (Sarno et al., 2012; Park et al., 2013). Die Verbesserung der klinischen Effektivität und Sicherheit neuerer DES gegenüber früherer Stentgenerationen konnte unter anderem durch die Verwendung antiproliferativer Substanzen, eine verbesserte Biokompatibilität der Polymere und veränderte Metallgerüste erzielt werden (Moses et al., 2003; Udipi et al., 2007; Garg und Serruys, 2010). Trotz der guten Ergebnisse besteht jedoch weiterhin ein Restrisiko für kardiale Komplikationen nach einer perkutanen Koronarintervention (Yeh et al., 2017). Eine Weiterentwicklung der aktuell verwendeten DES ist daher erstrebenswert. Noch offene Fragen bleiben der Zeitpunkt der vollständigen Einheilung der Stentstruts sowie die Inzidenz und der Zeitpunkt der Entstehung einer neointimalen Hyperplasie als Hinweis für eine Restenose bei der Verwendung moderner DES. Des Weiteren stellt die optimale Einnahmedauer einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach einer Stentimplantation nach wie vor eine zentrale Frage aktueller Forschungen dar. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, detaillierte Informationen über die vaskuläre Einheilung eines häufig verwendeten neueren DES zu gewinnen und somit hypothesen-generierend zur Beantwortung dieser Fragen beizutragen sowie Verbesserungsmöglichkeiten für nachfolgende Stentgenerationen aufzudecken.

Der R-ZES ist ein DES mit dauerhaftem Polymer. Mittels der intrakoronaren optischen Kohärenztomographie kann die Einheilung eines Koronarstents *in vivo* mit hoher Auflösung beurteilt werden (Guagliumi and Sirbu, 2008; Murata et al., 2010).

In der vorliegenden Registerstudie erfolgte eine Analyse der vaskulären Einheilung des R-ZES mittels der optischen Kohärenztomographie anhand der Parameter „Strutbedeckung“, „Strutapposition“ und „Dicke der Neointima“ im zeitlichen Verlauf über 3, 6 und 9 Monate nach der PCI in einem „All-comers“-Patientenkollektiv mit komplexen Läsionen.

Ein klinisches Follow-up zur Feststellung klinischer Ereignisse wurde nach 12 Monaten durchgeführt.

2 Einleitung

2.1 Die koronare Herzkrankheit (KHK)

Die beiden führenden Todesursachen in Deutschland sind Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. 8,2 % (n = 76013) der Todesfälle ereigneten sich 2015 aufgrund einer chronischen KHK und 5,3 % (n = 49210) aufgrund eines Myokardinfarkts (Statistisches Bundesamt, 2018). 92 % der 2014 an Kreislaufkrankungen Verstorbenen waren 65 Jahre und älter (Statistisches Bundesamt, 2016). Laut den Ergebnissen einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) beträgt die Lebenszeitprävalenz der KHK bei 40- bis 79-Jährigen 9,3 % (Gößwald et al., 2013). Die KHK ist vorwiegend eine Erkrankung des älteren Menschen. Durch den demografischen Wandel kann es demnach zu einer weiteren zahlenmäßigen Zunahme der KHK kommen (Robert Koch-Institut, 2014).

Die KHK, auch als ischämische Herzkrankheit bezeichnet, ist die klinische Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzarterien, die zu einem Mangel an Sauerstoff im Herzmuskel führt. Bei der KHK wird zwischen der chronischen Form und dem akuten Ereignis unterschieden. Zu den akut lebensbedrohlichen Ereignissen, die unter dem Begriff „akutes Koronarsyndrom“ (ACS) zusammengefasst werden, gehören die instabile Angina pectoris, der Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Zu den wichtigsten Risikofaktoren der KHK zählen Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Bewegungsmangel, Adipositas, psychosoziale Faktoren, ein niedriger sozialökonomischer Status und eine genetische Disposition (Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK; 2016, Herold, 2017). Für eine positive Entwicklung im Bereich der kardiovaskulären Prävention und Therapie spricht die in den letzten Jahren sinkende Inzidenz des Myokardinfarktes sowie sinkende Mortalitätsraten der chronischen KHK bei einer nahezu gleichbleibenden Prävalenz (Gößwald et al., 2013).

2.2 Die perkutane Koronarintervention als Therapieoption der KHK

Im Jahr 2014 wurden nach einer Hochrechnung der Deutschen Gesellschaft für

Kardiologie in Deutschland 361.377 perkutane Koronarinterventionen (PCI) zur Behandlung der KHK durchgeführt (Deutsche Herzstiftung e.V., 2015).

Die Grundlage für die Entwicklung der PCI lieferten Dotter und Judkins (1964), indem sie die erste perkutane transluminale Angioplastie zur Erweiterung einer femoralen arteriellen Stenose durchführten. 1977 folgte die Durchführung der ersten PCI, der Dilatation einer Koronarstenose durch einen Ballonkatheter (später „plain old balloon angioplasty“ = „POBA“ genannt), durch den Kardiologen Andreas Grüntzig (Grüntzig, 1978). Damit war bezüglich der Therapie der KHK neben der Koronararterien-Bypassoperation (CABG) eine alternative Behandlungsoption gegeben. Trotz des bahnbrechenden Erfolges dieser Entwicklung zeigten sich nach einer POBA hohe Restenose-Raten von 17-47 % (Leimgruber et al., 1986) und zudem häufige akute Gefäßverschlüsse, die zur Notwendigkeit von notfallmäßigen Bypass-Operationen führten (Sigwart et al., 1988).

Akute Gefäßverschlüsse nach einer POBA ereigneten sich vor allem aufgrund des Recoilings elastischer vaskulärer Fasern und durch Thrombosen, die auf dem Boden einer Thrombozytenaktivierung durch beschädigtes Endothel und freigelegte Endothelzellen entstanden (Chandrasekar und Tanguay, 2000). Die Mechanismen der Restenose nach einer POBA erklären sich vor allem durch eine neointimale Proliferation im Läsionsbereich. Durch die Verletzung des Endothels und die Dehnung der Media kommt es zur Freisetzung von Chemokinen wie des Platelet-derived growth factors (PDGF). Der PDGF führt zur Proliferation und anschließender Migration glatter Gefäßmuskelzellen der Media in die Intima. In der Intima kommt es zu einer weiteren Proliferation der migrierten Zellen und in der Folge zu einer Restenose (Liu et al., 1989; Bauters et al., 1996).

2.3 Die Entwicklung von Koronarstents

2.3.1 Bare Metal Stents (BMS)

Koronarstents wurden entwickelt, um das dilatierte Gefäß zu stützen, Dissektionsränder abzudichten und spätem Recoiling vorzubeugen (Iqbal et al., 2013). Die erste koronare Stentimplantation wurde von Sigwart et al. 1986 zur Behandlung eines akuten

Gefäßverschlusses durchgeführt (Sigwart et al., 1987, 1988). Der erste Stent mit einer Zulassung der Food and Drug Administration (FDA) war 1987 der Palmatz-Schatz-Stent (Johnson & Johnson), ein selbstexpandierbarer unbeschichteter Stent (BMS) aus rostfreiem Stahl, der in den 1990er-Jahren häufig verwendet wurde (Palmaz, 1988; Iqbal et al., 2013). Eine breite Anwendung von Stentimplantationen bei der Durchführung einer PCI erfolgte jedoch erst, nachdem in drei wichtigen Studien gezeigt werden konnte, dass eine BMS-Implantation im Vergleich zu einer POBA zu einer signifikanten Reduktion der Restenose-Raten führt (BENESTENT: 22 % vs. 32 %, $p = 0,02$ (Serruys et al., 1994); STRESS: 31,6 % vs. 42,1 %, $p = 0,046$ (Fischman et al., 1994); START: 22 % vs. 37 %, $p < 0,002$ (Betriu et al., 1999).

Das Risiko für eine Restenose war jedoch mit 20-30 % weiterhin hoch (Fischman et al., 1994; Serruys et al., 1994; Betriu et al., 1999; Garg und Serruys, 2010; Iqbal et al., 2013). Der pathophysiologische Mechanismus einer In-Stent-Restenose (ISR) bei BMS erklärt sich durch eine Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen aufgrund dysregulierter Reparatursmechanismen im Stentbereich, die zu einer neointimalen Hyperplasie führen (Hoffmann et al., 1996; Inoue et al., 2011).

2.3.2 Medikamentenbeschichtete Stents (DES)

Um dem hohen Risiko für ISR entgegenzuwirken, wurden Stents entwickelt, die mit einem antiproliferativen Wirkstoff beschichtet sind. Medikamentenbeschichtete Stents (DES) bestehen aus einem BMS, der die Metallplattform bildet, sowie einer Beschichtung mit einem Polymer, das einen antiproliferativen Wirkstoff enthält und diesen über einen definierten Zeitraum freisetzt (Iqbal et al., 2013). Seit 2002 werden in Europa DES in PCI routinemäßig verwendet (Machado et al., 2014). 2014 wurden in Deutschland 323.828 Stents implantiert, 85,9 % davon waren DES. Der Einsatz von DES erhöhte sich damit im Vergleich zu 2013 um 6,9 % (Deutsche Herzstiftung e.V., 2015).

2.3.2.1 DES der ersten Generation

Die beiden ersten auf dem Markt zugelassenen DES waren der Sirolimus-freisetzende Stent (SES) CYPHER[®] von Cordis und der Paclitaxel-freisetzende Stent (PES)

TAXUS® von Boston Scientific (Iqbal et al., 2013). Beide Stents zeigten in zahlreichen kurz- und mittelfristigen Studien eine signifikante Reduktion von In-Stent-Restenosen und der Rate von Reinterventionen im Vergleich zu BMS (Morice et al., 2002; Moses et al., 2003; Stone et al., 2004). Diese Ergebnisse führten zu einer starken Zunahme des Einsatzes der PCI bei der Behandlung von Patienten mit KHK (Garg und Serruys, 2010). Im Jahr 2006 wiesen die Ergebnisse von Langzeitstudien jedoch auf ein erhöhtes Risiko später Stentthrombosen bei Patienten mit DES hin. Das erhöhte Risiko zeigte sich vor allem ab einem Jahr nach der Stentimplantation. Bezüglich der Mortalitätsrate ergaben sich hingegen keine Unterschiede zwischen DES und BMS (Kastrati et al., 2007; Stettler et al., 2007; Stone et al., 2007a). Es wird angenommen, dass sich bei der Verwendung von DES das reduzierte Restenose-Risiko und das erhöhte Risiko für späte Stentthrombosen bezüglich der Sterblichkeit ausgleichen (Stone et al., 2007b).

2.3.2.2 Entstehung und Einteilung von Stentthrombosen

Die Pathogenese von Stentthrombosen (ST) wird abhängig vom Zeitraum ihres Auftretens differenziert betrachtet. Das Academic Research Consortium (ARC) lieferte 2006 in einem Konsensus standardisierte Definitionen zur Einteilung von Stentthrombosen abhängig von ihrem zeitlichen Auftreten nach der PCI. Nach diesen Kriterien wird eine Stentthrombose innerhalb von 24 Stunden als akute Stentthrombose, zwischen 24 Stunden und 30 Tagen als subakute Stentthrombose, zwischen 31 Tagen und 1 Jahr als späte Stentthrombose (LST) und nach 1 Jahr als sehr späte Stentthrombose (VLST) bezeichnet. Akute und subakute Stentthrombosen können auch als frühe Stentthrombosen zusammengefasst werden (Cutlip et al., 2007). Das Auftreten von Stentthrombosen wird insgesamt als ein multifaktoriell bedingtes Ereignis gesehen, dessen Pathogenese sowohl stentbezogene, prozedurale als auch patientenabhängige Faktoren mit einschließt (Holmes et al., 2010). Frühe Stentthrombosen werden vor allem mit Dissektionen oder thrombotischen Überresten im Bereich der Läsion, einer zu geringen Entfaltung des Stents, einer inadäquaten dualen Thrombozytenaggregationshemmung oder patientenbezogenen prothrombotischen Risikofaktoren in Verbindung gebracht (Holmes et al., 2010; Inoue et al., 2011). Späte und sehr späte Stentthrombosen sind eine seltene (das jährliche VLST-Risiko für den Zotarolimus-freisetzenden Resolute Stent liegt bei 0,1 % [Yeh et al., 2017]), jedoch sehr gefürchtete Komplikation.

Die Mortalitätsrate, die mit einer Stentthrombose assoziiert ist, liegt bei 20 bis 40 % und die Rate für Myokardinfarkte bei 50 bis 70 % (Holmes et al., 2010). Der Hauptrisikofaktor später und sehr später Stentthrombosen wird in einer verzögerten Einheilung des Stents gesehen (Inoue et al., 2011). Es wird angenommen, dass die Ursachen hierfür überwiegend im Zusammenspiel einer verspäteten Endothelialisierung des Stents aufgrund der antiproliferativen Wirkung des DES und einer späten Hypersensitivitätsreaktion gegen das Polymer des DES liegen. Eine Hypersensitivitätsreaktion geht mit vermehrten Entzündungsinfiltraten und Fibrinablagerungen einher. In Autopsiestudien konnte hierbei ein Zusammenhang mit einer erhöhten Malapposition der Stentmaschen („Struts“) gesehen werden (Joner et al., 2006; Camenzind et al., 2007; Finn et al., 2007; Nakazawa et al., 2008; Cook et al., 2009).

2.3.2.3 DES der zweiten Generation

DES der zweiten Generation werden auch als neuere DES mit dauerhaftem Polymer bezeichnet. Sie wurden mit dem Ziel entwickelt, durch eine verbesserte Biokompatibilität des Stents und eine veränderte Freisetzungskinetik des Wirkstoffs, die Rate an späten und sehr späten Stentthrombosen zu verringern. Stentplattformen von DES der zweiten Generation bestehen aus Kobalt-Chrom- oder Platin-Chrom-Legierungen und haben deutlich dünnere Struts als die Plattformen der ersten Generation, die aus 316L rostfreiem Stahl bestehen (Garg und Serruys, 2010). Bei der Entwicklung der Polymere wurde auf eine verbesserte Biokompatibilität geachtet, unter anderem durch den Einsatz überwiegend hydrophiler Komponenten, da die vorwiegend hydrophoben Polymere der ersten Generation maßgeblich für Hypersensitivitätsreaktionen verantwortlich gemacht wurden (Udipi et al., 2007). Als antiproliferative Wirkstoffe haben sich Sirolimus-Derivate (Limus-Wirkstoffe) durchgesetzt. Zotarolimus ist ein semi-synthetisches Derivat von Sirolimus, das speziell zur Verwendung in Stents entwickelt wurde (Iqbal et al., 2013). Sirolimus und seine Analoga blockieren die Aktivierung des mammalian Target of Rapamycin (mTOR) (Fajadet, 2006), einer Kinase, die beim Fortschreiten des Zellzyklus von der G1- in die S-Phase eine regulierende Rolle spielt. Durch die Blockierung von mTOR verbleiben glatte Muskelzellen somit in der G1-Phase des Zellzyklus und können sich nicht weiter teilen. Auf diese Weise hemmt der Wirkstoff die neointimale Proliferation glatter

Muskelzellen. Zudem hemmt er durch die Inhibierung von PDGF die Migration glatter Muskelzellen. Mit diesen Eigenschaften wirkt er wichtigen Mechanismen bei der Entstehung einer Restenose entgegen (Marx und Marks, 2001).

Die am häufigsten verwendeten Vertreter dieser Gruppe sind die Everolimus-freisetzenden Stents (EES) XIENCE V[®] (Abott Vascular) und PROMUS Element[®] (Boston Scientific) sowie die Zotarolimus-freisetzenden Stents Endeavor Resolute[®] und Resolute Integrity[™] (R-ZES; Medtronic) (Iqbal et al., 2013; Stefanini et al., 2017). Der Vorgänger-Stent des Resolute-ZES ist der Endeavor[®]-ZES (E-ZES).

2.3.2.4 DES der dritten Generation

Die dritte Generation der DES stellt wiederum eine Weiterentwicklung der DES der zweiten Generation dar. Es handelt es sich um Stents mit biologisch abbaubaren Polymeren und um polymerfreie Stents. Bei Stents mit biologisch abbaubaren Polymeren ist entweder der gesamte Stent oder nur die abluminale Stentoberfläche vom biologisch abbaubaren Polymer bedeckt. Nach Freisetzung des Medikaments und Abbau des Polymers bleibt nur die metallene Stentplattform zurück (Lam et al., 2014). Die Idee der Entwicklung besteht darin, durch den Verzicht auf dauerhafte Polymere eine späte Hypersensitivitätsreaktion zu verhindern. Hierdurch erhofft man sich eine weitere Minimierung des Auftretens von späten und sehr späten Stentthrombosen und In-Stent-Restenosen (Joner et al., 2006; Byrne et al., 2009; Navarese et al., 2011). Bei polymerfreien Stents wird das Medikament über eine polymerfreie Beschichtung mit Mikroporen freigesetzt (Abizaid und Costa, 2010).

Die in Europa am häufigsten verwendeten Stents mit abbaubaren Polymeren sind BioMatrix (Biosensors) und Nobori (Terumo), die mit Biolimus beschichtet sind, Osiro (Biotronik) und Ultimaster (Terumo), die beide mit Sirolimus beschichtet sind sowie Synergy (Boston Scientific), der mit Everolimus beschichtet ist. Bei den beiden verwendeten polymerfreien Stents handelt es sich um Coroflex ISAR (B.Braun), ein mit Sirolimus beschichteter Stent und um BioFreedom (Biosensors), der mit Biolimus beschichtet ist (Stefanini et al., 2017).

2.4 Die aktuelle Studienlage zu DES anhand klinischer Endpunkte

2.4.1 Klinische Endpunkte in Studien zu Koronarstents

In zahlreichen Studien wurden verschiedene DES bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit anhand klinischer Endpunkte miteinander verglichen (Garg et al., 2009; Park et al., 2013).

Klinische Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Stents sind die „Target Vessel Revascularization“ (TVR), die die erneute ischämiegesteuerte Revaskularisierung des Zielgefäßes darstellt und die „Target Lesion Revascularization“ (TLR), die die erneute ischämiegesteuerte Revaskularisierung der Zielläsion darstellt. Der Parameter „Target Lesion Failure“ (TLF) bezieht klinische koronare Ereignisse mit ein, die mit dem erneuten Verschluss der Zielläsion zusammenhängen. Die TLF-Rate ist daher eine Zusammensetzung aus Herztod, Myokardinfarkt (MI) des Zielgefäßes und TLR. Sie dient häufig als primärer Endpunkt in klinischen Studien. Die klinischen Parameter zur Beurteilung der Sicherheit von Stents sind Tod (jeglicher Ursache und kardialer Ursache), Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris und Stentthrombose (Silber et al., 2007; Heeger et al., 2017). Als „major adverse cardiac events“ (MACE) wird häufig eine Zusammensetzung einiger dieser Parameter bezeichnet, wie z. B. Herztod, MI und TLR (Garg et al., 2009, Heeger et al., 2017). Da die MACE-Rate in der Regel die TLR - oder TVR-Rate mit einschließt, beinhaltet sie Parameter für die Wirksamkeit und Sicherheit von Stents (Silber et al., 2007; Garg et al., 2009).

2.4.1.1 In-Stent-Restenosen bei DES

Die am breitesten akzeptierte Definition der klinischen Restenose, die als Voraussetzung für eine klinisch-indizierte erneute Revaskularisierung erfüllt sein sollte, wurde vom Academic Research Consortium vorgeschlagen: Sie erfordert sowohl die angiographische Feststellung einer Einengung des Gefäßlumendurchmessers von ≥ 50 % als auch einen klinischen Kontext des Patienten^a (Cutlip et al., 2007). Durch die

a Der klinische Kontext des Patienten kann sich als rezidivierende Angina pectoris oder als Ischämiezeichen im Ruhe- oder Belastungs-EKG zeigen, wenn sich diese zum Zielgefäß zuordnen lassen, oder als jedes abnorme Ergebnis einer invasiven funktionalen diagnostischen Testung sowie als minimale Gefäßlumenfläche im intravaskulären Ultraschall (IVUS) -Querschnitt $< 4 \text{ mm}^2$. Zudem wird eine TLR mit einer Einengung des Gefäßlumendurchmessers ≥ 70 % auch ohne klinischen Kontext als klinische Restenose definiert (Cutlip et al., 2007).

Verwendung von DES hat sich die Rate für ISR im Vergleich zu BMS deutlich reduziert, es bleibt jedoch ein Restrisiko (Stettler et al., 2007). Eine ISR führt klinisch meistens zu rezidivierenden Symptomen. Sie präsentiert sich bei Patienten mit DES zu 16 bis 66 % als instabile Angina pectoris und zu 1 bis 20 % als Myokardinfarkt (Dangas et al., 2010).

Pathophysiologisch können unterschiedliche Faktoren die Entstehung einer ISR begünstigen: Bei manchen Patienten scheint, zum Beispiel aufgrund genetischer Mutationen, eine Resistenz gegenüber Sirolimus und seinen Derivaten vorzuliegen (Huang und Houghton, 2001). Des Weiteren scheint eine Hypersensitivitätsreaktion gegenüber dem Nickelanteil des 316L rostfreien Stahls, aus dem die Stentplattformen von BMS und DES der ersten Generation bestehen, ebenfalls eine Rolle zu spielen (Köster et al., 2000). Die Stentplattformen der neueren DES aus Kobalt-Chrom haben einen niedrigeren Nickelanteil und triggern hingegen offenbar keine Hypersensitivitätsreaktion und eine damit verbundene Proliferation der Neointima. Bei neueren DES wird ein Zusammenhang zwischen Restenosen und einer Hypersensitivitätsreaktion gegenüber dauerhaften Polymeren vermutet. Zu den mechanischen Faktoren, die eine ISR verursachen können, zählen unter anderem eine zu geringe Stentausdehnung bei der Implantation und Stentfrakturen (Dangas et al., 2010).

2.4.2 Studienlage zu DES der zweiten und dritten Generation

In zahlreichen Metaanalysen und randomisierten Studien konnte eine signifikant bessere Effektivität von DES der zweiten Generation gegenüber DES der ersten Generation und BMS gezeigt werden (Garg et al., 2009; Baber et al., 2011; Planer et al., 2011; Smits et al., 2011; Sarno et al., 2012; Park et al., 2013; Bønaa et al., 2016; Stefanini et al., 2017). DES der zweiten Generation zeigen im Vergleich zu DES der ersten Generation zudem ein signifikant verbessertes Sicherheitsprofil und insbesondere bezüglich des ST-Risikos deutlich niedrigere Raten (Garg et al., 2009; Planer et al., 2011; Smits et al., 2011; Sarno et al., 2012; Windecker and Juni, 2012; Park et al., 2013; Stefanini et al., 2017). Auch verglichen mit BMS ist das ST-Risiko bei DES der zweiten Generation nicht mehr erhöht (Bangalore et al., 2012a; Tada et al., 2013b). Einige Studien zeigten, vor allem bei der Verwendung von EES, sogar niedrigere ST-Raten als bei BMS

(Palmerini et al., 2012; Valgimigli et al., 2014a; Valgimigli et al., 2014b; Bønaa et al., 2016).

Bei der Verwendung von DES der dritten Generation gegenüber DES der ersten Generation konnte ein niedrigeres VLST-Risiko aufgezeigt werden (Navarese et al., 2011; Wykrzykowska et al., 2011; Stefanini et al., 2012). Die kurz- und mittelfristigen Ergebnisse aktueller Studien zu DES der dritten Generation wie BASKET PROVE II (Kaiser et al., 2014), Transform-OCT (O'Riordan, 2016), BIO-RESORT (TWENTE III) (von Birgelen et al., 2016a) und COMPARE II (Vlachojannis et al., 2017) zeigen, dass diese eine zu aktuellen DES der zweiten Generation gleichwertige Wirksamkeit aufweisen. Eine Überlegenheit gegenüber DES mit dauerhaftem Polymer der zweiten Generation konnte bislang nicht aufgezeigt werden. Insbesondere zeigte sich bislang nicht, dass das Risiko für LST und VLST durch die Verwendung von DES der dritten Generation durch die Abwesenheit dauerhafter Polymere geringer ist, als bei DES der zweiten Generation.

2.4.2.1 Weitere klinische Studien zum R-ZES

Die Mehrheit der oben genannten Studien, die die Wirksamkeit von DES der ersten und zweiten Generation miteinander verglichen, untersuchten den EES und nicht den R-ZES. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass der R-ZES eine vergleichbare Effektivität und Sicherheit wie der EES aufweist: In fünf großen randomisierten klinischen Studien (RESOLUTE-All-comers [Serruys et al., 2010], TWENTE [von Birgelen et al., 2012], ISAR-LEFT-MAIN 2 [Mehilli et al., 2013], DUTCH-PEERS [von Birgelen et al., 2014] und HOST-ASSURE [Park et al., 2014a]), von denen vier ein „All-comers“-Design (Serruys et al., 2010; von Birgelen et al., 2012; Park et al., 2014a; von Birgelen et al., 2014) aufwies und wiederum vier multizentrische Studien waren (Serruys et al., 2010; Mehilli et al., 2013; Park et al., 2014a; von Birgelen et al., 2014), wurden die beiden DES der zweiten Generation miteinander verglichen. Piccolo et al. (2015) führten anhand dieser Studien eine Metaanalyse mit insgesamt 9.899 Patienten (4.319 Patienten mit R-ZES und 5.580 Patienten mit EES) durch. R-ZES und EES zeigten nach 12 Monaten ähnliche Raten für TVR (6,34 % vs. 5,05 %; $p = 0,50$) und definitive oder wahrscheinliche ST (1,27 % vs. 0,88 %; $p = 0,24$) sowie für alle anderen untersuchten klinischen Parameter (Herztod, MI des Zielgefäßes).

Bei den RESOLUTE-All-comers-, TWENTE- und HOST-ASSURE-Studien erfolgte eine Nachverfolgung der Patienten bis 5 Jahre nach der Stentimplantation. Auch zu diesem Zeitpunkt fanden sich keine Unterschiede bezüglich der o.g. Parameter der Effektivität und Sicherheit zwischen R-ZES und EES (Iqbal et al., 2015; von Birgelen, 2016b; Zocca et al., 2018).

Das RESOLUTE Global Clinical Trial Program erbrachte die bislang größte gepoolte Analyse zum R-ZES anhand von Daten aus zehn randomisierten Studien (7.618 Patienten). Der Großteil der Patienten hiervon war in „All-comers“-Studien registriert. Es wurden Kurz- und Langzeit-Outcomes bewertet. Nach 5 Jahren lag die TLF-Rate bei 13,4 % und die klinisch bedingte TVR-Rate bei 10,0 %. Die Rate für definitive oder wahrscheinliche ST lag nach 5 Jahren bei 1,2 % (definitive ST: 0,8 %). Diese Rate beinhaltet frühe ST von 0,5 %, LST von 0,2 % und VLST (1 - 5 Jahre) von 0,5 % bzw. eine jährliche VLST-Rate von 0,1 % (Yeh et al., 2017).

In einer Metaanalyse von Navarese et al. (2013), die DES mit dauerhaften Polymeren der ersten (SES, PES) und zweiten Generation (EES, E-ZES, R-ZES) und den Biolimus-freisetzenden Stent (BES) mit biologisch abbaubarem Polymer verglich, zeigten R-ZES, EES, SES und BES eine vergleichbare Effektivität. Das beste Sicherheitsprofil ergab sich für R-ZES und EES.

Es folgten einige weitere Studien, die den R-ZES mit DES der dritten Generation verglichen: Die SORT-OUT-VI-Studie verglich den R-ZES mit einem BES mit biologisch abbaubarem Polymer bis 3 Jahre post-PCI (Raungaard et al., 2017). In der BIO-RESORT-Studie wurden zwei DES (EES und SES) mit biologisch abbaubarem Polymer mit dem R-ZES verglichen, das Follow-up erfolgte nach 12 Monaten (von Birgelen et al., 2016a). Die ISAR-TEST-5-Studie verglich einen polymerfreien Sirolimus- und Probucol-beschichteten Stent mit dem R-ZES. Das Follow-up erfolgte 5 Jahre nach der Stentimplantation (Kufner et al., 2016). In allen Studien konnte eine jeweils gleichwertige Effektivität und Sicherheit der untersuchten DES aufgezeigt werden (von Birgelen et al., 2016a; Kufner et al., 2016; Raungaard et al., 2017).

2.4.3 PCI vs. CABG bei Patienten mit komplexen Läsionen

Durch die verbesserte Wirksamkeit und Sicherheit aktueller DES bekommt die PCI zunehmend Bedeutung als potenziell gleichwertige Therapieoption zur CABG bei Patienten mit linker Hauptstammstenose:

Bei elektiven Eingriffen und Patienten mit komplexer KHK stellte sich die CABG bislang als Goldstandard der invasiven Revaskularisierung dar (Nationale Versorgungs Leitlinie Chronische KHK, 2016). Auf diesem Gebiet besonders relevant war zuletzt die SYNTAX-Studie, die die PCI mit der CABG bei Patienten mit koronarer Dreifgefäßerkrankung und/oder linker Hauptstammstenose verglich. Es wurde ein SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) -Score zur Beurteilung der anatomischen Komplexität einer KHK etabliert. Die Komplexität der KHK wurde bei einem Score ≤ 22 als niedrig, bei einem Score zwischen 23 und 32 als intermediär und bei einem Score ≥ 33 als schwer eingestuft (Sianos et al., 2005).

Die Ergebnisse der SYNTAX-Studie zeigten im Gesamtkollektiv und insbesondere bei Patienten mit hohem SYNTAX-Score einen Vorteil der CABG im Vergleich zur PCI (Serruys et al., 2009; Mohr et al., 2013). In einer Subgruppe mit niedrigem SYNTAX-Score und in einer Subgruppe mit linker Hauptstammstenose ohne Mehrgefäßerkrankung und niedrigem/intermediärem SYNTAX-Score waren die PCI und die CABG bezüglich der „major adverse cardiac and cerebrovascular events“ (MACCE)-Rate jedoch gleichwertig (Mohr et al., 2013; Morice et al., 2014). Diese Ergebnisse wurden als hypothesen-generierend angesehen. Verwendet wurde in der SYNTAX-Studie ein DES der ersten Generation (TAXUS [PES]) (Serruys et al., 2009).

Zur erneuten Evaluation dieser Beobachtung wurde unter anderem die ECXEL-Studie angelegt, die die PCI mit einem DES der neuen Generation (XIENCE [EES]) mit der CABG bei Patienten mit linker Hauptstammstenose und SYNTAX-Score <32 vergleicht.

Die Studie war international, open-labeled, multizentrisch randomisiert angelegt und schloss 1.905 Patienten ein, die jeweils zur Hälfte für die PCI oder die CABG randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt war die MACCE-Rate (zusammengesetzte Rate aus Tod jeglicher Ursache, zerebralem Insult, Myokardinfarkt oder

ischämiebedingter Revaskularisierung) nach 3 Jahren. Nach 30 Tagen zeigte sich die PCI-Gruppe mit einer niedrigeren Ereignis-Rate im Vorteil (4,9% vs. 7,9%; $p < 0,001$). Nach 3 Jahren war die Ereignis-Rate in beiden Gruppen ausgeglichen. Die Nichtunterlegenheit der PCI mit EES gegenüber der CABG konnte in diesem Patientenkollektiv somit erneut aufgezeigt werden (Stone et al., 2016).

Zu einem anderem Ergebnis kam die etwa zeitgleich durchgeführte NOBLE-Studie, die ebenfalls in einem Patientenkollektiv mit linker Hauptstammstenose PCI und CABG bezüglich des Auftretens der MACCE-Rate 5 Jahre postprozedural verglich. Nach 5 Jahren zeigte sich eine höhere Ereignisrate in der Gruppe mit PCI gegenüber der Gruppe mit CABG (Mäkikallio et al., 2016).

Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse können möglicherweise mit Unterschieden im Studiendesign begründet werden. Die Teilnehmer der EXCEL-Studie hatten insgesamt einen niedrigeren SYNTAX-Score und wurden über einen kürzeren Zeitraum beobachtet (Follow-up-Zeitpunkt 3 Jahre vs. 5 Jahre). Die NOBLE-Studie hingegen verwendete auch ältere DES der ersten Generation, die ein erhöhtes Revaskularisierungsrisiko aufzeigen als der in der EXCEL-Studie verwendete EES (Smits et al., 2011; Park et al., 2013; Mäkikallio et al., 2016; Stone et al., 2016).

2.5 Duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) nach perkutaner Koronarintervention

Die Implantation von Stents birgt durch die Exposition von Metall in Blutgefäßen das Risiko der Entstehung von Stentthrombosen (Nath et al., 1993). Dieses Risiko zeigte sich insbesondere bei DES der ersten Generation erhöht (Stettler et al., 2007; Stone et al., 2007a; Kalesan et al., 2012). Als ursächlich hierfür wird eine verspätete Endothelialisierung der Stentmaschen und eine späte Hypersensitivitätsreaktion auf das Polymer der DES angesehen (Joner et al., 2006; Camenzind et al., 2007; Finn et al., 2007; Nakazawa et al., 2008).

Zur Senkung dieses Risikos wurde eine adjuvante Blutplättchenhemmung etabliert. Aus anfänglich komplexen Blutgerinnungs-Regimen, die zu hohen Blutungsereignissen führten, entwickelte sich die heutige duale Thrombozytenaggregationshemmung (dual antiplatelet therapy = DAPT) aus Acetylsalicylsäure (ASS) und einem P2Y₁₂-Inhibitor

(Iqbal et al., 2013). Zunächst wurde vor allem der P2Y12-Inhibitor Clopidogrel verwendet. Aktuell wird abhängig von der klinischen Präsentation (ST-Hebungsinfarkt [STEMI] vs. Nicht-ST-Hebungsinfarkt [NSTEMI] vs. stabile KHK), dem geplanten therapeutischen Procedere und den individuellen Blutungsrisiken die Verwendung von Ticagrelor, Prasugrel oder Clopidogrel empfohlen (Valgimigli et al., 2018).

Die Anwendung einer DAPT nach einer Stentimplantation reduziert das Risiko für ST und ischämische Ereignisse (Leon et al., 1998; Steinhubl et al., 2002). Sie kann jedoch auch das Risiko für Blutungsereignisse erhöhen (Mehta et al., 2001). Das ST-Risiko ist im Anfangsstadium nach der PCI am größten und nimmt mit zunehmender Endothelialisierung der Struts ab (Luscher et al., 2007). Die Entscheidung über die Dauer der DAPT erfordert daher eine Abwägung dieser beiden Risiken (Levine et al., 2016).

Bislang wurde nach der Implantation eines DES bei Patienten mit stabiler KHK eine längere DAPT-Dauer empfohlen als nach einer BMS-Implantation (BMS-Implantation: DAPT für mindestens 4 Wochen; DES-Implantation: DAPT für mindestens 6 Monate) (Levine et al., 2016).

Durch das verbesserte Sicherheitsprofil neuerer DES (der zweiten und dritten Generation) ist das Risiko für Stentthrombosen im Vergleich zu BMS nicht mehr erhöht. Zahlreiche Studien zeigten sogar ein niedrigeres Risiko als bei BMS auf (Palmerini et al., 2012; Valgimigli et al., 2014a; Bønaa et al., 2016). Die Empfehlung einer unterschiedlichen Dauer der DAPT für DES und BMS scheint somit nicht mehr gerechtfertigt zu sein. Es erfolgte ein entsprechendes Update der European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinien zur DAPT bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, worin eine DAPT-Dauer von 6 Monaten nach der PCI bei Patienten mit stabiler KHK und eine DAPT-Dauer von 12 Monaten bei Patienten mit ACS empfohlen wird, jeweils unabhängig vom implantierten Stenttyp (Evidenzklasse IA) (Valgimigli et al., 2018).

Die Ergebnisse aktueller Studien deuten darauf hin, dass auch eine weitere Verkürzung der DAPT-Dauer ohne ein erhöhtes Risiko für ST und klinische Ereignisse möglich ist, vor allem bei der Verwendung neuerer DES (Kim et al., 2012; Feres, 2013). Die Ergebnisse einer gepoolten Analyse des RESOLUTE-Programms zeigten, dass sogar eine Unterbrechung der DAPT ab einem Monat nach der PCI nicht mit einem erhöhten

Risiko für ST einhergeht (Silber et al., 2014). Aufgrund des inzwischen insgesamt sehr niedrigen Risikos für LST und VLST, wird aktuell zudem die Etablierung einer individualisierten DAPT diskutiert, die bei der Festsetzung der optimalen Dauer vor allem Begleiterkrankungen und das persönliche Blutungsrisiko berücksichtigen soll (Baber et al., 2016; Stefanini et al., 2017).

2.6 Mittels intrakoronarer optischer Kohärenztomographie gemessene Strutbedeckung als Surrogatparameter für klinische Ereignisse

Mit der intrakoronaren optischen Kohärenztomographie (OCT) ist eine *In vivo*-Beurteilung der Gewebebedeckung der Stentmaschen und der Neointima-Proliferation möglich (Guagliumi and Sirbu, 2008; Murata et al., 2010). Anhand der dadurch gewonnen Daten können möglicherweise Aussagen über die klinische Sicherheit und Effektivität des implantierten Stents gemacht werden.

Als Grundlage hierfür dient die Beobachtung, dass histopathologische Befunde der Stenteinheilung mit klinischen Ereignissen korreliert werden können. In einer Autopsiestudie lieferten Cook et al. (2009) Anhaltspunkte für pathologische Korrelate bei der Entstehung von LST. Sie beobachteten einen Zusammenhang zwischen einer Malapposition von Stentstruts und dem Auftreten von VLST bei 28 Menschen nach einer DES-Implantation. In einer weiteren Autopsiestudie zeigten Finn et al. (2007), dass bei 46 Menschen mit einer LST der Grad der Endothelialisierung der Struts den stärksten histologischen Prädiktor für ST darstellte. In dieser Studie wurde zudem ein konkreter Parameter zur Bewertung der Endothelialisierung der Struts vorgestellt: Der morphometrische Parameter, der am besten mit der Endothelialisierung der Struts korrelierte, war das Verhältnis von unbedeckten Struts zur Gesamtzahl der Struts pro Sektion. Ein Anteil unbedeckter Struts > 30 % lieferte dabei den Cut-off-Wert mit der größten Sensitivität und Spezifität für ein erhöhtes LST-Risiko.

Die intrakoronare optische Kohärenztomographie (OCT) ist ein hochauflösendes intravaskuläres Bildgebungsverfahren. Im Mikrometerbereich können *in vivo* Gefäßwand, Stentstruts sowie die Anwesenheit und Dicke der Bedeckung von Struts und eine Malapposition der Struts dargestellt werden. Mehrere Studien zeigten eine gute

Korrelation von OCT-Analysen mit den histologischen Kontrollen bei der Beurteilung der Strutbedeckung im Tiermodell (Prati et al., 2008; Suzuki et al., 2008; Murata et al., 2010).

Die Möglichkeit einer Korrelation der Daten von OCT-Analysen mit klinischen Ereignissen konnten Guagliumi et al. (2012) erbringen. Sie zeigten, dass auch in einer OCT-Analyse eine Korrelation zwischen der Präsenz malappositionierter und unbedeckter Struts und dem Auftreten von LST existiert (nur definitive ST^b wurden in die Auswertung eingeschlossen). So betrug der Anteil der Querschnitte mit $\geq 30\%$ unbedeckten Struts in der Gruppe mit LST 21,6 % vs. 0,0 % in der Gruppe ohne LST. Bei 72 % der Patienten mit LST kamen Querschnitte mit $\geq 30\%$ unbedeckten Struts vor. Der Zusammenhang unbedeckter und malappositionierter Struts und einem erhöhten Risiko für LST und VLST konnte auch in weiteren OCT-Studien beobachtet werden (Jones et al., 2015; Taniwaki et al., 2016). Die ODESSA-Studie bestätigte die Durchführbarkeit und Sicherheit der Verwendung der OCT zur Beurteilung der Strutbedeckung und Malapposition (Guagliumi et al., 2010a).

2.7 Die optische Kohärenztomographie

Die optische Kohärenztomographie ist ein hochauflösendes Bildgebungsverfahren, bei dem durch die Messung von reflektiertem Licht an streuenden Medien zwei- oder dreidimensionale Querschnittsbilder von Mikrostrukturen unterschiedlicher Gewebe generiert werden. Aufgrund ihrer hohen Auflösung werden OCT-Aufnahmen auch als optische Biopsien bezeichnet. Eine wichtige Bedeutung erhielt die OCT vor allem bei der Darstellung von Geweben, von denen die Entnahme einer histologischen Biopsie unmöglich ist (Fujimoto et al., 2000). Die OCT wurde 1991 erstmals am menschlichen Auge demonstriert (Huang et al., 1991). Sie etablierte sich in den folgenden Jahren in der Kardiologie als katheterbasiertes intravaskuläres Bildgebungsverfahren zur Darstellung koronarer Mikrostrukturen (Brezinski et al., 1996).

^b Nach den ACR-Kriterien wird eine ST als definitiv betrachtet, wenn sie entweder angiographisch oder pathologisch bestätigt wurde (Cutlip et al., 2007).

2.7.1 Physikalisches Prinzip der OCT

Die OCT entspricht dem B-Mode des Ultraschalls, mit dem Unterschied der Verwendung von Licht anstelle von Schall. Das Grundprinzip in beiden Systemen ist die Messung der Echo-Verzögerungszeit, entweder von Schall oder von Licht (Fujimoto et al., 2000). Bei der OCT kommt die Bildgebung von Geweben oder Strukturen zustande, indem die Echo-Verzögerungszeit und die Intensität der vom Gewebe zurückgestreuten Lichtwellen gemessen werden (Fujimoto et al., 2000; Prati et al., 2010). Der wesentliche Unterschied zwischen Ultraschall und OCT ist die etwa eine Millionen mal größere Geschwindigkeit von Licht im Vergleich zu Schall. Die Geschwindigkeit von Schall in Wasser beträgt ca. 1.500 m/s, wohingegen die Geschwindigkeit von Licht ca. 3×10^8 m/s beträgt (Fujimoto et al., 2000). Die OCT hat daher eine etwa 10-fach größere räumliche Auflösung. Bei der OCT kann aufgrund der Geschwindigkeit des Lichts die Echo-Verzögerungszeit nicht wie im Ultraschall direkt elektronisch gemessen werden, sondern es müssen interferometrische Messverfahren verwendet werden (Fujimoto et al., 2000; Prati et al., 2010).

Die beiden wichtigsten Parameter, um das Prinzip der Bildgebung zu charakterisieren, sind Bildauflösung und Bildtiefe (Fujimoto et al., 2000). Die räumliche Auflösung eines Bildes bezeichnet den kleinstmöglichen Abstand, der zwischen zwei nebeneinanderliegenden Punkten bestehen darf, damit die Punkte noch als getrennt wahrgenommen werden können. Die räumliche Bildauflösung besteht aus zwei Richtungen, der axialen (parallel zur Licht- oder Schallwelle) und der lateralen Auflösung (senkrecht zur Licht- oder Schallwelle) (Tearney et al., 2012). Die axiale Auflösung der OCT ist abhängig von der Wellenlänge der Lichtwelle. Heutige OCT-Geräte verwenden niedrig kohärentes Licht im nahen Infrarotbereich mit einer Wellenlänge von 1.280 bis 1.350 nm Bandbreite (Prati et al., 2010). Die axiale Auflösung beträgt dabei 15 - 20 μm . Der Lichtstrahl des OCT-Katheters wird kurz vor der Spitze des Katheter von einer Linse gebündelt und Richtung Gefäßwand gelenkt. Der Brennpunkt befindet sich i. d. R. 1 - 3 mm außerhalb der Katheterummantelung, am Ort des kleinsten Durchmessers des Lichtstrahls. Die laterale Auflösung ist hier am größten und liegt bei 20 - 40 μm (Prati et al., 2010; Tearney et al., 2012). Bildtiefe sowie Kontrast und Helligkeit sind durch die Absorptions- und Streuungseigenschaften der Gewebe bestimmt. Da Licht von den

meisten biologischen Geweben sehr stark gestreut wird und die Eindringtiefe des Lichtstrahls im verwendeten Wellenlängenbereich von 1.280 bis 1.350 nm im Vergleich zu größeren Wellenlängen reduziert ist, ist die Tiefenmessung der OCT auf 1,5 - 3 mm begrenzt (Bezerra et al., 2009; Prati et al., 2010).

Es wurden bislang zwei unterschiedliche OCT-Systeme entwickelt: Die ältere Time-Domain-OCT (TD-OCT) und die neuere Frequency- oder Fourier-Domain-OCT (FD-OCT). Die FD-OCT unterscheidet sich vor allem in einer schnelleren Bildverarbeitung, einer verbesserten lateralen Auflösung und einem vergrößerten Sichtfeld mit einem Durchmesser bis zu 11 mm (Prati et al., 2012).

2.7.1.1 Das Messprinzip des Michelson-Interferometers

Das wesentliche Element der TD-OCT ist das Michelson-Interferometer (Abbildung 1). Bei diesem wird niedrig kohärentes Licht des nahen Infrarotbereichs aus einer Superlumineszenzdiode am Strahlenteiler in einen Probe- und einen Referenzstrahl gespalten. Der Probestrahl wird auf einen Referenzspiegel mit bekanntem Abstand zum Fotodetektor projiziert und vom Referenzspiegel reflektiert (Huang et al., 1991). Das Licht des Probestrahls dringt in das Gewebe ein und wird abhängig von den Gewebeeigenschaften zurückgestreut. Das zurückgestreute Licht des Probestrahls wird mit dem reflektierten Licht des Referenzstrahls überlagert und am Fotodetektor, der sich am Ausgang des Interferometers befindet, registriert. Der Detektor misst nur dann ein Interferenzsignal, wenn die Weglängen der beiden Lichtstrahlen in ihrer Kohärenzlänge übereinstimmen. Die Echo-Verzögerungszeit und die Intensität des vom Gewebe zurückgestreuten Lichts können gemessen werden, indem gleichzeitig das Interferenzsignal am Interferometer erfasst und die Weglänge des Referenzstrahls registriert wird (Fujimoto et al., 2000; Pantanowitz et al., 2012). Es erfolgen mehrere Messungen, während der Referenzspiegel mithilfe eines Motors longitudinal zum Lichtstrahl bewegt wird; daraus entsteht ein Tiefenprofil. Diese Messung wird als axiale Messung (A-Line) bezeichnet (Huang et al., 1991). Um ein zweidimensionales Bild zu erhalten, findet daraufhin die laterale Messung statt (Abbildung 2). Der initiale Lichtstrahl wird hierbei in transversaler Richtung an mehreren Stellen des axialen Profils abgelesen. Die gewonnenen Daten werden als Querschnittsbild in logarithmischen Graustufen oder als Falschfarbenbild dargestellt (Fujimoto et al., 2000).

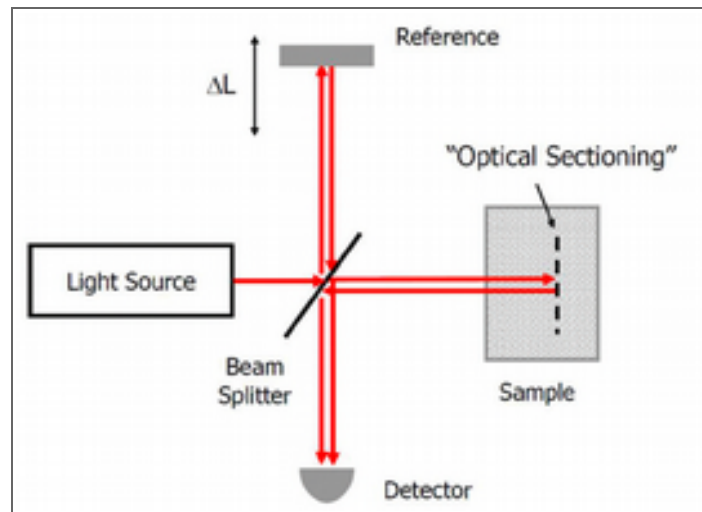


Abbildung 1: Messprinzip des Michelson-Interferometers (Pantanowitz et al., 2012)

Die FD-OCT verwendet anstelle der Breitbandlichtquelle einen monochromatischen Laser, der seine Frequenz während der Messungen verändert. Der Referenzspiegel bleibt hingegen unverändert. Das Interferenzmuster der beiden Lichtstrahlen oszilliert in Abhängigkeit von den Frequenzunterschieden der Lichtstrahlen. Die elektrische Feldamplitude wird durch Fourier Transformation berechnet. Auf diese Weise können alle Echo-Verzögerungszeiten einer axialen Messung gleichzeitig erfasst werden (Bezerra et al., 2009; Hamdan et al., 2012). Die Bildaufnahmegeschwindigkeit erhöht sich dadurch von maximal 20 Bildern pro Sekunde bei der TD-OCT zu ungefähr 200 Bildern pro Sekunde bei der FD-OCT (Bezerra et al., 2009).

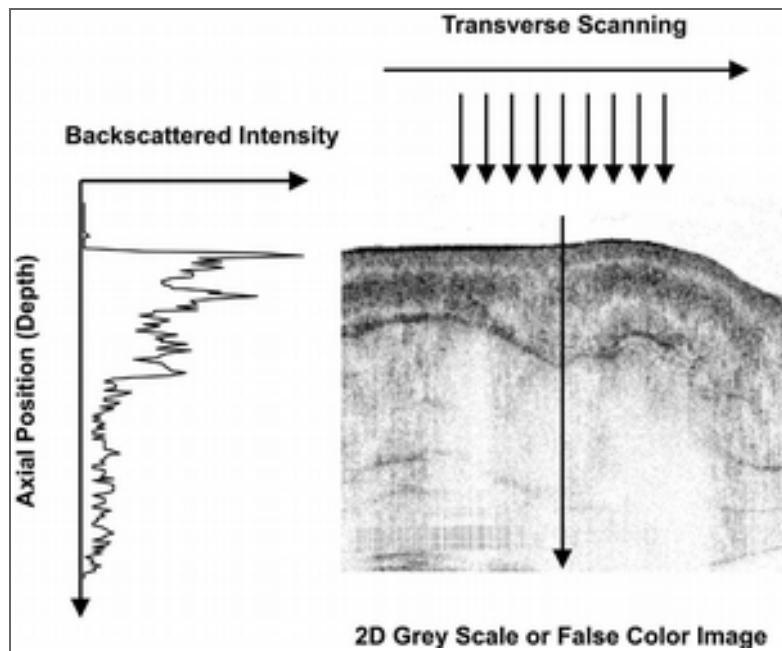


Abbildung 2: Erstellung zweidimensionaler Querschnittsbilder. Im Anschluss an die axiale Messung erfolgt eine Ablesung des Lichtstrahls in transversaler Richtung. Der gewonnene Datensatz wird als Falschfarbenbild dargestellt (Fujimoto et al., 2000).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 ALSTER-OCT-Register

Das ALSTER-OCT (AskLepios ST. GEoRg's hospital Optical Coherence Tomography) -Register wurde als retrospektive, „All-comers“-Registerstudie von der kardiologischen Abteilung der Asklepiosklinik St. Georg in Hamburg, Deutschland durchgeführt, um das Einheilverhalten von medikamentenbeschichteten Stents anhand von OCT-Untersuchungen zu beurteilen. Die OCT-Untersuchungen wurden im Rahmen von klinisch indizierten Kontrollangiographien durchgeführt. Alle Patienten wurden vor Eintritt in die Studie aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur anonymisierten Verwendung ihrer Daten.

3.1.2 Patientenkollektiv und Studienablauf

Zwischen Juni 2010 und Januar 2014 wurde bei 46 Patienten mit insgesamt 52 Läsionen, bei denen sich aus klinischen Gründen, wie einer komplexen Prozedur oder einem ACS, die Indikation einer Kontrollangiographie nach der Implantation eines Endeavor Resolute- oder Resolute Integrity-Stents ergab, eine OCT-Untersuchung durchgeführt. Die Patienten wurden nach der Kontrollangiographie in die Studie eingeschlossen und die Daten retrospektiv erfasst. Teilnahmeberechtigt waren Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit komplexen Läsionen. Als komplexe Läsion wurden Ostiumstenosen, Stenosen des linken Hauptstamms und Läsionen mit einer Länge ≥ 10 mm in Gefäßen mit einem Durchmesser $\leq 3,5$ mm definiert. Auch Patienten mit überlappenden Stents wurden eingeschlossen. Bezüglich der klinischen Präsentation zum Zeitpunkt der Indexprozedur wurden Patienten mit stabiler Angina pectoris, instabiler Angina pectoris oder akutem Myokardinfarkt (mit oder ohne STEMI) eingeschlossen. Nicht teilnahmeberechtigt waren Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, wie Tumorerkrankungen oder einer Demenz sowie Patienten, die nicht in der Lage waren, eine schriftliche Einverständniserklärung zu geben.

Der Zeitpunkt der Kontrollangiographien ergab sich entweder durch die Festlegung des initial die PCI durchführenden Kardiologen oder durch den einweisenden Internisten.

Die Patienten wurden nach dem Zeitpunkt der erfolgten OCT-Untersuchung zu den Gruppen 3 (90 ± 30 Tage), 6 (180 ± 30 Tage) oder 9 Monate (270 ± 30 Tage) nach der Stentimplantation zugeordnet (Abbildung 3). Nach Studieneintritt der Patienten wurden klinische, angiographische und prozedurale Baseline-Daten erhoben (siehe Tabelle 1 - Tabelle 6, Kapitel 4.1). Ein klinisches Follow-up per Telefoninterview durch Studienpersonal erfolgte 12 Monate nach der PCI. Allen Patienten war zum Zeitpunkt der Indexprozedur eine DAPT-Dauer von 6 - 12 Monaten verordnet worden.

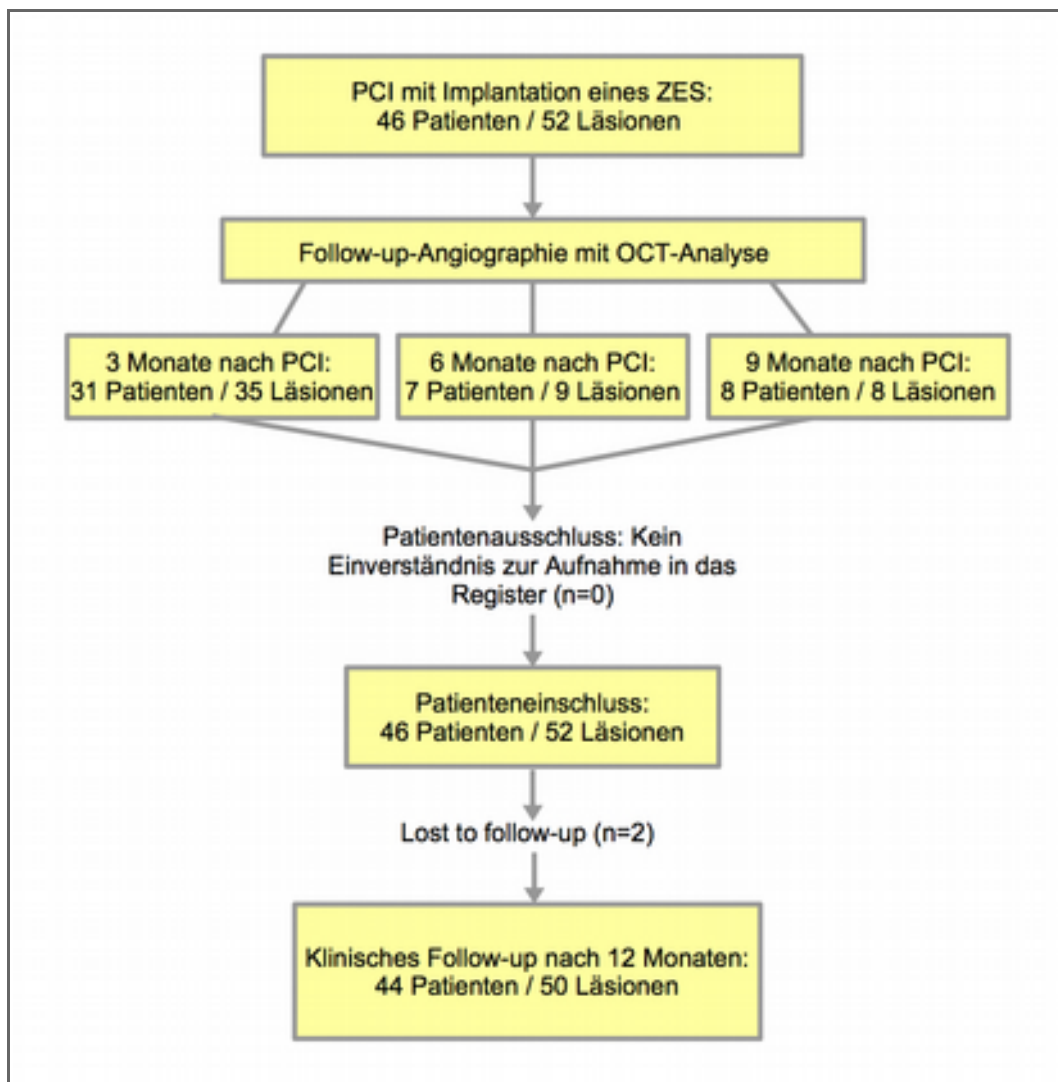


Abbildung 3: ALSTER-OCT-Register-Studienablauf. Zwischen Juli 2010 und Januar 2014 wurde bei 46 Patienten mit insgesamt 52 Läsionen nach 3, 6 oder 9 Monaten nach einer R-ZES-Implantation eine OCT-Analyse durchgeführt.

3.2 Verwendete Stents

3.2.1 Endeavor[®] Resolute und Resolute Integrity[™] (R-ZES)

Der CE-zertifizierte und von der Food and Drug Administration zugelassene Endeavor[®] Resolute Stent (R-ZES, Medtronic Inc. aus Santa Rosa, Kalifornien, USA) besitzt eine Stentplattform (Driver[®], Medtronic) aus einer MP35N[®] Kobalt-Chrom-Legierung mit einem Stentmaschendurchmesser von 91 μm (Iqbal et al., 2013). Das 6 μm dicke, biologisch stabile BioLinx[™] Polymer besteht aus drei verschiedenen Komponenten: Dem hydrophoben C10, das als Medikamentenreservoir dient und für die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs verantwortlich ist, dem Polyvinylpyrrolidon (PVP), das die anfänglich erhöhte Freisetzung des Wirkstoffs ermöglicht, die gesamte Freisetzungsrate erhöht und die Biokompatibilität verbessert und dem hydrophilen C19, das ebenfalls die Biokompatibilität unterstützt. Auf diese Weise wird eine verzögerte Wirkstofffreisetzung gewährleistet, die zu einem niedrigeren Medikamentenniveau im Gewebe führt, dafür jedoch für einen längeren Zeitraum anhält. Die Zotarolimus-Dosierung beträgt zu Beginn 1,6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. 85% des Zotarolimus werden innerhalb der ersten 60 Tage in das umliegende Gewebe abgegeben, der übrige Wirkstoff ist nach 180 Tagen vollständig freigesetzt. Zur Verbesserung der Biokompatibilität sind die hydrophilen Komponenten zur Stentoberfläche gerichtet und stehen in Kontakt mit den körpereigenen Strukturen, wodurch das Risiko für lokale Entzündungsreaktionen reduziert wird. Die hydrophoben Komponenten sind notwendig, da die meisten Medikamente, wie auch der verwendete Wirkstoff Zotarolimus, hydrophob sind (Udipi et al., 2007, 2008).

Der Resolute Integrity[™] Stent, der seit Februar 2013 von der FDA (2013) zugelassen ist, stellt eine Weiterentwicklung des Endeavor[®] Resolute Stents dar, die auf einer neuen Stentplattform, der Integrity[™] M-Plattform, basiert. Polymer und Wirkstoff sind unverändert. Die Integrity-Plattform soll durch ihre durchgehende sinusoidale Form mehr Flexibilität und eine einfachere Platzierung des Stents in komplexen Läsionen ermöglichen. Die Dicke der Stentmaschen beträgt ebenfalls 91 μm (Banerjee, 2013).

Beide Stents wurden im Durchmesser von 2,25 bis 4 mm und in einer Länge von 12 bis 38 mm verwendet.

3.3 Durchführung der OCT-Untersuchung

3.3.1 Verwendetes Gerät: C7-XR FD-OCT System

Zur Durchführung und Auswertung der Aufnahmen wurde das C7-XR™ FD-OCT™ System von LightLab Imaging Inc./St. Jude Medical (Saint Paul, Minnesota, USA) verwendet, das aus einer mobilen Konsole, dem C7 Dragonfly Imaging Katheter™ und einer Offline-Arbeitsstation besteht. Der C7 Dragonfly Imaging Katheter™ enthält als Lichtleiter eine rotierende Faseroptik, die sowohl Licht in das umliegende Gewebe sendet, als auch das vom Gewebe reflektierte Licht aufnimmt (Bezerra et al., 2009). Die Rotation kommt durch einen sich drehenden Antriebsdraht aus Stahl zustande, in den die Faseroptik eingefasst ist. Ein äußerer Mantel erleichtert die Platzierung des Katheters an der gewünschten Stelle in der Koronararterie und dient dem Schutz der rotierenden Faseroptik. Durch die Kopplung des Lichtleiterdrahtes an einen Antriebsmotor ist ein automatischer Rückzug möglich (Bezerra et al., 2009; Tearney et al., 2012). Der Katheter ist mit einem herkömmlichen 0,014"-Führungsdraht kompatibel. Über die Konsole wird das System bedient und gesteuert. Sie enthält einen Computer und die Lichtmaschine, die nahes Infrarotlicht erzeugt. Innerhalb der Konsole erfolgt die Registrierung und Umwandlung des optischen Signals sowie die Steuerung der Rotation und des Rückzugs der Faseroptik innerhalb des Katheters (Tearney et al., 2012). Die Offline-Arbeitsstation besteht aus einem Computer mit einer integrierten Software für den Import, die Speicherung und die nachträgliche Durchsicht und Auswertung des Bildmaterials. Die Software ist eine Microsoft Windows XP-Anwendung und läuft auf einem Hostrechner. Dadurch wird es ermöglicht, die Bilder auf einem anderen als dem im Katheterlabor stationierten Computer aufzubewahren und auszuwerten (Bezerra et al., 2009; FDA, 2010; Erbel, 2012).

3.3.2 Ablauf der OCT-Untersuchung

Die intrakoronare OCT-Untersuchung erfolgte im Rahmen einer konventionellen Koronarangiographie. Der Zugang erfolgte in der Regel über die A. femoralis. Nach Installation einer Schleuse wurde zunächst ein konventioneller 0,014"-Führungsdraht bis distal der Läsion vorgebracht. Hierüber wurde dann ein Führungskatheter und der

C7 Dragonfly Imaging Katheter™ ebenfalls bis distal der Läsion vorgeschoben. Um den richtigen Startpunkt des Katheterrückzugs zu sichern, wurde die Lage des Katheters röntgenologisch überprüft. Da Infrarotlicht nicht durch Blut hindurchdringen kann und verbliebene Blutbestandteile zu einer deutlichen Qualitätsminderung der Bilder führen, musste der zu untersuchende Gefäßabschnitt vollständig von Blut befreit werden (Prati et al., 2010; Tearney et al., 2012). Dies erfolgte non-okklusiv durch eine hochdosierte konstante Kontrastmittelinjektion während des Rückzuges über den Führungskatheter. Der Rückzug des Katheters fand automatisiert mit einer Geschwindigkeit von 5 bis 40 mm/s statt. Eine erste Begutachtung der Bilder wurde im Katheterlabor durchgeführt. Bei mangelnder Bildqualität oder wenn der Stent nicht in seiner gesamten Länge abgebildet worden war, wurde der Rückzug wiederholt. Nach Abschluss der Herzkatheteruntersuchung wurde die Punktionsstelle mit einem arteriellen Verschlusssystem und einem Druckverband entsprechend aktueller Standards versorgt.

3.4 Offline-Auswertung der OCT-Bilder

Das gewonnene Bildmaterial wurde auf einer Offline-Arbeitsstation mit der LightLab Imaging Software (OCT System Software, B.0.1, LightLab) gesichtet und ausgewertet. Die bei der Auswertung der OCT-Bilder gewonnenen Daten wurden in Microsoft Excel übertragen und später für die statistische Analyse weiter verwendet.

Die Auswertungen fanden im gesamten Stentbereich in jedem dritten Querschnittsbild, also in 0,6 mm-Intervallen, statt. Die Auswertung begann mit dem ersten Querschnittsbild des Stentbereichs, auf dem in allen vier Quadranten Stentstruts zu sehen waren und endete mit dem letzten Bild, auf dem Stentsruts in allen vier Quadranten abgebildet waren. Ein Bild wurde von der Auswertung ausgeschlossen, wenn der Stent oder die Gefäßwand nicht vollständig abgebildet waren, Gefäßabgänge auf dem Bild vorhanden waren oder die Bildqualität aufgrund von Artefakten nicht ausreichend war. Bei Ausschluss eines Bildes wurde statt des ausgeschlossenen Bildes das vorausgehende oder das folgende Bild für die Auswertung verwendet. Anschließend wurde eine bestimmte Anzahl von Bildern übersprungen, so dass der alte Auswertungsrhythmus beibehalten werden konnte. Vor der Bildanalyse musste eine manuelle Bildkalibrierung durchgeführt werden. Dies war notwendig, da es innerhalb

des Lichtleiterdrahtes zu leichten Abweichungen der optischen Weglängen kommen kann. Um exakte Messungen durchführen zu können, musste die Genauigkeit der räumlichen Verhältnisse der Bilder gewährleistet sein. Der Durchmesser des Katheters, der in jedem Bild zu sehen ist, diente bei der Kalibrierung als Referenzgröße. Eine Markierung, die sich über zwei Kontrollpunkte in ihrer Größe und Position verändern ließ, musste dem Umriss des Katheters exakt angepasst werden (Abbildung 4). Wenn sich der Katheter nicht genau darstellen ließ, wurde die Kalibrierung in einem Bild durchgeführt, in dem der Katheter der Gefäßwand anliegt, und die Markierung entlang der Gefäßwand gezogen (Bezerra et al., 2009; Prati et al., 2010; Tearney et al., 2012).

Die Offline-Auswertung des OCT-Bildmaterials wurde von zwei unabhängigen Experten durchgeführt. Die intra- und interobserver Reproduzierbarkeit wurde berechnet (Guagliumi et al., 2010a).

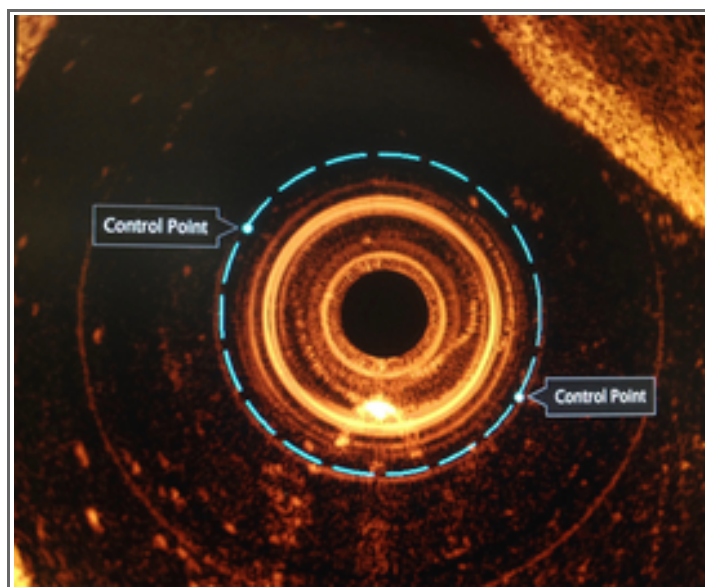


Abbildung 4: Manuelle Bildkalibrierung

3.4.1 Artefakte

Artefakte (Abbildung 5) konnten zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit und zu einem Ausschluss der Bilder von der Analyse führen. Bei der Bewertung von Artefakten wurde sich in der vorliegenden Studie an den von der International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Validation and Standardization (Tearney et al., 2012) sowie an den von Bezerra et al. (2009) und Ferrante et al. (2013) bereits beschriebenen und für die OCT typischen Artefakten orientiert:

- Blutartefakte

Im Gefäß verbliebenes Blut führt zu einer deutlichen Streuung und dadurch Abschwächung des Lichtstrahls. Die Bildhelligkeit ist reduziert. Wenn die Gefäßwandbegrenzung trotzdem klar erkennbar ist, können Messungen im Bild vorgenommen werden. Durch die Vermischung von Blut mit transparentem Kontrastmittel können unterschiedliche Muster entstehen.

- Artefakte durch Diskontinuität oder „Sew-up“-Artefakte, Bewegungsartefakte

Durch schnelle Bewegungen des Lichtleiterdrahts oder des Koronargefäßes entsteht eine Diskontinuität der Gefäßwand oder Lumenbegrenzung. Wenn sich während der Aufnahme eines Querschnittsbildes der Katheter in Bezug auf das Gefäß bewegt, kommt es zu einer axialen Versetzung zwischen der ersten und letzten A-Linie.

- Sättigungsartefakte

Stark reflektierende Oberflächen können dazu führen, dass die Intensität des entstehenden Signals die Grenzen des Datensystems überschreitet. Es resultieren Artefakte in den A-Linien, die sich als lineare Streifen hoher und niedriger Intensität darstellen. Die genaue Bestimmung der Begrenzung dieser Oberflächen ist eingeschränkt. Stark reflektierende Strukturen sind insbesondere Stentstruts und der Führungsdraht.

- Blooming

Durch die stark reflektierende Oberfläche von Stentstruts entsteht eine helle unscharfe Reflektion, die in axialer Richtung stark vergrößert ist.

- Schattenartefakte

Schattenartefakte stellen sich als Signalabschwächungen auf der abluminalen Seite der schattenwerfenden Objekte dar. Tiefer liegende Strukturen können vollständig überschattet sein. Schattenwerfende Strukturen sind in der Regel lichtundurchlässig, wie der Führungsdraht und die metallenen Stentstruts.

- Artefakte durch exzentrische Katheterlage

Durch eine exzentrische Katheterlage, vor allem im Bereich von Stentstruts, kann es zu zwei unterschiedlichen optischen Phänomenen kommen. Dem Merry-Go-Round-Phänomen, das durch eine größere Distanz zwischen den A-Linien gekennzeichnet ist und zu einer verminderten lateralen Auflösung führt; und dem Sunflower-Phänomen, das durch die Anordnung der Struts in Richtung des Lichtleiterdrahtes gekennzeichnet ist.

Die häufigsten Artefakte sind in Abbildung 5 dargestellt.

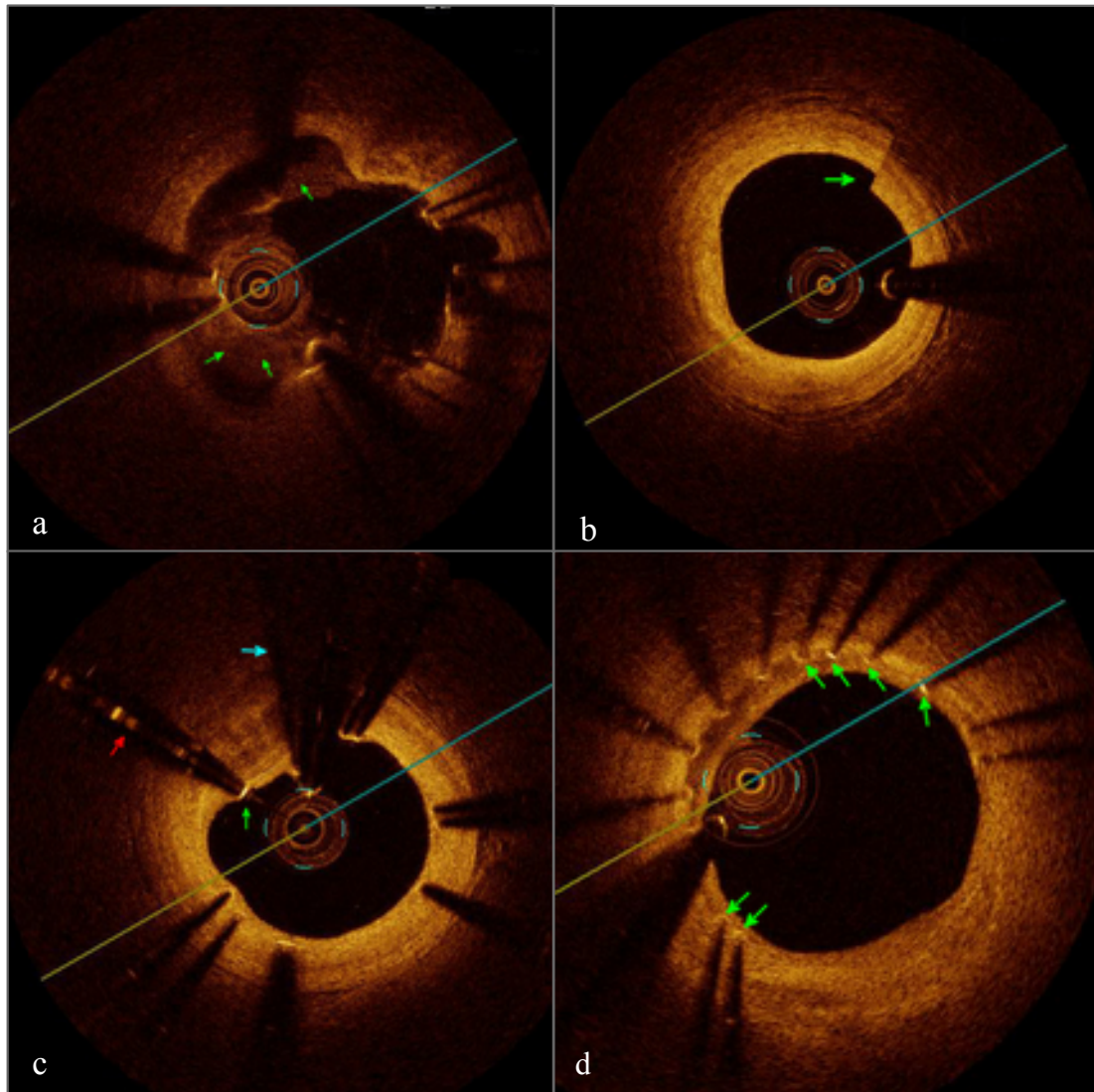


Abbildung 5: Die häufigsten Artefakte.

Querschnittsbilder der häufigsten Artefakte, die bei der Auswertung gefunden wurden. (a) Verbliebenes Blut im Gefäß (grüne Pfeile) führt zu einer Abschwächung des Lichtstahls und verminderter Bildhelligkeit. (b) Schnelle Bewegungen des Lichtleiterdrahtes oder des Koronararteriengefäßes führen zu einer Diskontinuität der Gefäßwand (grüner Pfeil). (c) Stark reflektierende Strukturen können Sättigungsartefakte in Form von linearen Streifen (roter Pfeil) verursachen oder ein Blooming-Artefakt (grüner Pfeil) auslösen. Schattenartefakte (blauer Pfeil) entstehen durch lichtundurchlässige Strukturen und können die Beurteilbarkeit tiefer liegender Strukturen stark beeinträchtigen. (d) Eine exzentrische Katheterlage kann zu einer Ausrichtung der Struts in Richtung des Katheters führen „Sunflower-Phänomen“ (grüne Pfeile).

3.4.2 Aufbau eines OCT-Querschnittsbilds mit Koronarstent

3.4.2.1 Definition eines Stentstruts

Stentstruts sind aus Metall und daher lichtundurchlässig. Mit der OCT lässt sich demnach nur die luminaire Stentoberfläche darstellen (Abbildung 6). Diese ist stark lichtreflektierend. Ein Strut ist durch zwei Merkmale gekennzeichnet: Einen stark reflektierenden Fleck („Blooming“) und einen charakteristischen Schatten hinter dem Strut, der senkrecht zur Lichtquelle verläuft. In Übereinstimmung mit den Messmethoden der ODESSA-Studie, definierte nur das Vorhandensein beider Merkmale einen Strut, der in die Analyse einbezogen werden konnte (Guagliumi et al., 2010a).

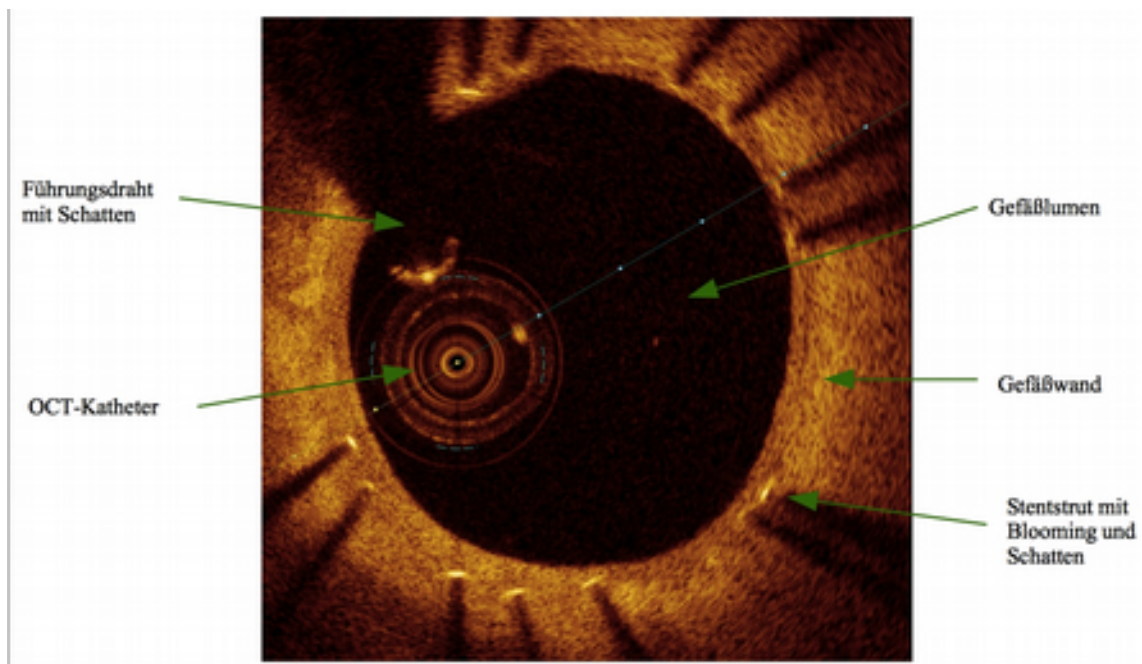


Abbildung 6: Aufbau eines OCT-Querschnittsbilds

3.4.2.2 Überlappende Stents

Sich überlappende Stents zeigten sich im Querschnittsbild als zwei übereinander liegende Schichten von Struts (Abbildung 7). In der Auswertung der vorliegenden Studie wurde nur die innere, lumennahe Strutschicht bewertet.

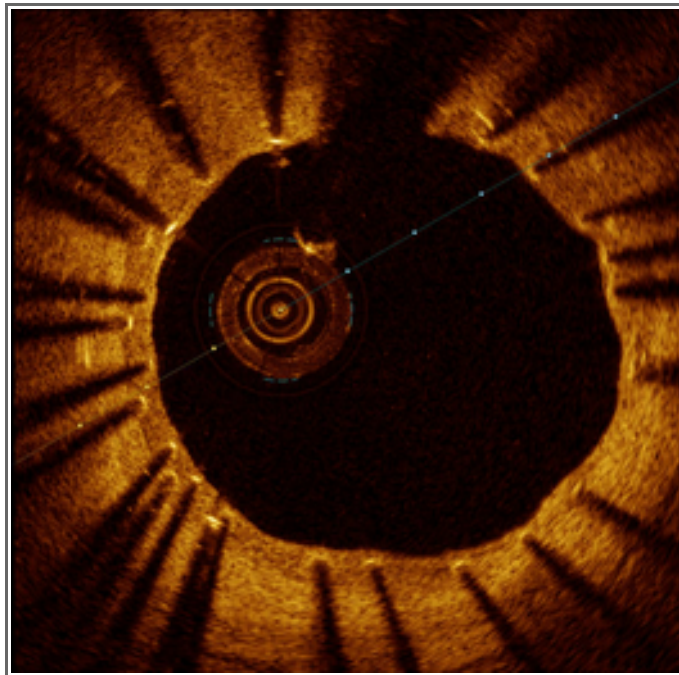


Abbildung 7: OCT-Aufnahme von überlappenden Stents

3.4.2.3 Identifizierung eines Gefäßabgangs

Eine Malapposition und ein Gefäßabgang waren im Querschnittsbild in einigen Fällen schwer zu unterscheiden. Um einen Gefäßabgang zu identifizieren, war es hilfreich, den OCT-Längsschnitt des Gefäßes im Verlauf zu begutachten (Abbildung 8b unten) und die Aufnahmen der Koronarangiographie zur Beurteilung heranzuziehen (Abbildung 8a).

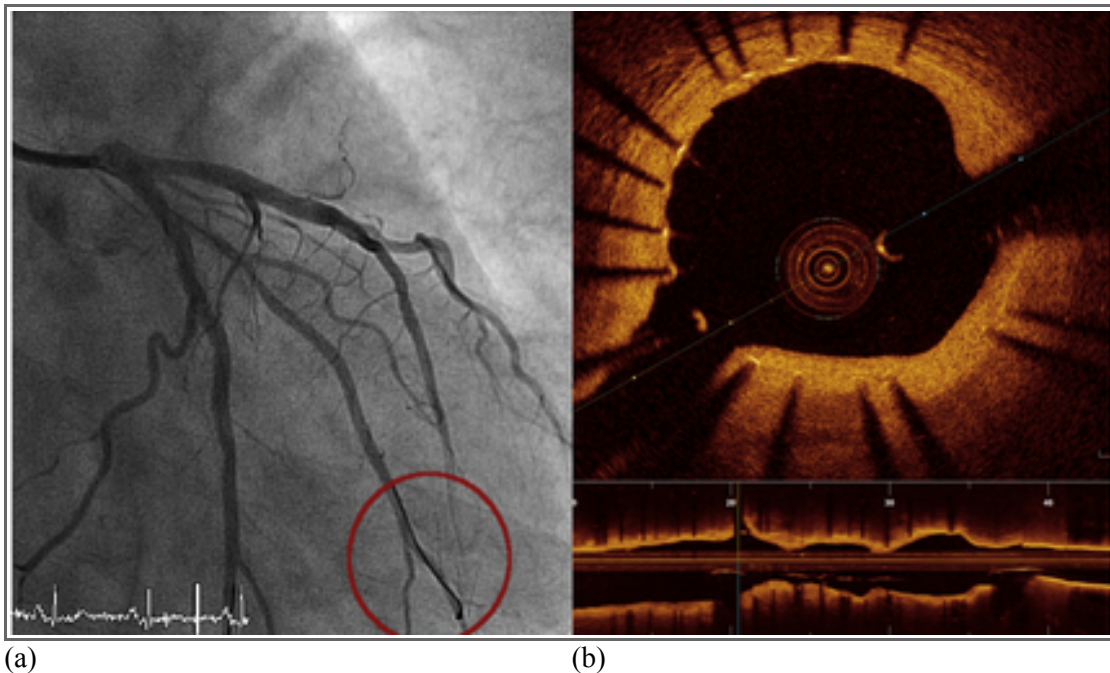


Abbildung 8: Darstellung eines Gefäßabgangs.

(a): Koronarangiographie-Aufnahme eines Gefäßabgangs (roter Kreis).

(b): OCT-Aufnahme eines Gefäßabgangs; oben im Querschnitt, unten im Längsschnitt.

3.4.3 Einteilung der Strutbedeckung

Anhand ihrer Gewebebedeckung und ihrer Lage zur Gefäßwand wurden die Struts in vier Kategorien eingeteilt (Bezerra et al., 2009; Prati et al., 2012) (Abbildung 9):

covered embedded: Der Strut ist bedeckt und die endoluminale Strutbegrenzung ragt nicht in das Gefäßlumen hinein.

covered protruding: Der Strut ist bedeckt und die endoluminale Strutbegrenzung ragt in das Gefäßlumen hinein.

uncovered apposed: Der Strut ist teilweise oder vollständig unbedeckt und liegt der Gefäßwand an.

uncovered malapposed: Der Strut liegt nicht der Gefäßwand an.

Des Weiteren wurden die Anteile der *uncovered apposed* und *uncovered malapposed* Struts in der Kategorie „unbedeckte Struts“ zusammengefasst. Da die Funktion einer Gewebebedeckung von malappositionierten Struts nicht gut verstanden ist, wurden alle malappositionierten Struts als unbedeckt gewertet (Tada et al., 2014). In der Gruppe der *uncovered malapposed* Struts befinden sich somit alle Struts, die malappositioniert sind,

unabhängig von ihrer Bedeckung.

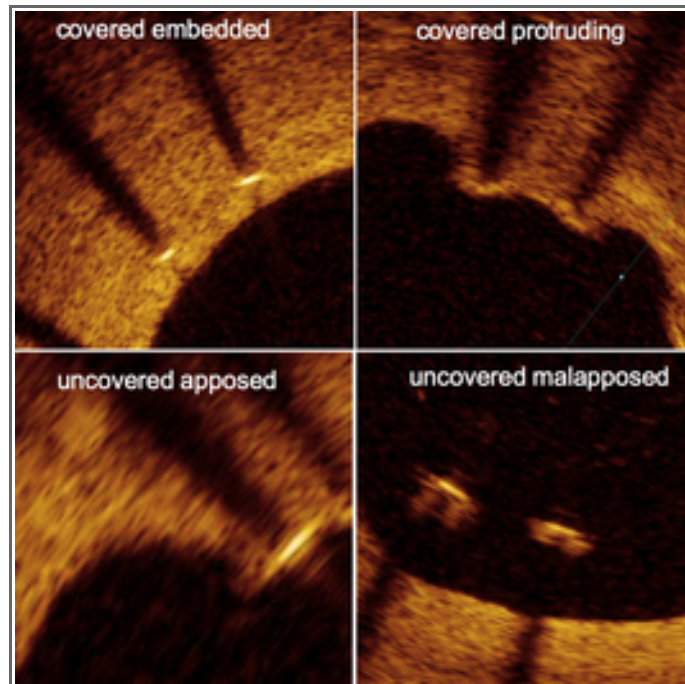


Abbildung 9: Darstellung der vier verschiedenen Struttypen nach ihrer Bedeckung und Lage zur Gefäßwand

Um die clusterartige Struktur von OCT-Daten zu berücksichtigen, wurden Mehrebenenanalysen auf Läsions-, Querschnitts- und Strutebene durchgeführt. Auf Strutebene erfolgte die Bewertung der Bedeckung jedes einzelnen Struts durch die Zuordnung zu den oben beschriebenen vier Kategorien. Die Anteile der Struttypen wurden pro Läsion als Mittelwert (mean) \pm Standardfehler (SEM) angegeben. Auf Querschnittsebene wurde die Häufigkeit der Querschnitte mit $\geq 10\%$ unbedeckter Struts, der Querschnitte mit $\geq 30\%$ unbedeckter Struts und der Querschnitte mit $\geq 5\%$ malappositionierter Struts berechnet. Auf Läsionsebene wurde der Anteil der Läsionen mit $\geq 10\%$ unbedeckter Struts, der Läsionen mit $\geq 30\%$ unbedeckter Struts und der Läsionen mit $\geq 5\%$ malappositionierter Struts berechnet (Heeger et al., 2016).

3.4.4 Flächenmessungen

3.4.4.1 Gefäßlumen und Stentlumen

Zur Bestimmung des Gefäßlumens erfolgte eine automatische Markierung der Lumen-

begrenzung, die gegebenenfalls manuell nachkorrigiert werden konnte. Der Durchmesser und die Fläche des Gefäßlumens wurden anschließend automatisch ermittelt. Um das Stentlumen zu bestimmen, wurde eine manuelle Markierung der einzelnen Stentstruts durchgeführt. Die Umrandung des Stentlumens erfolgte, indem die Struts automatisch miteinander verbunden und die Umrandung manuell nachkorrigiert wurde. Der Durchmesser und die Fläche des Stentlumens wurden automatisch ermittelt (Abbildung 10).

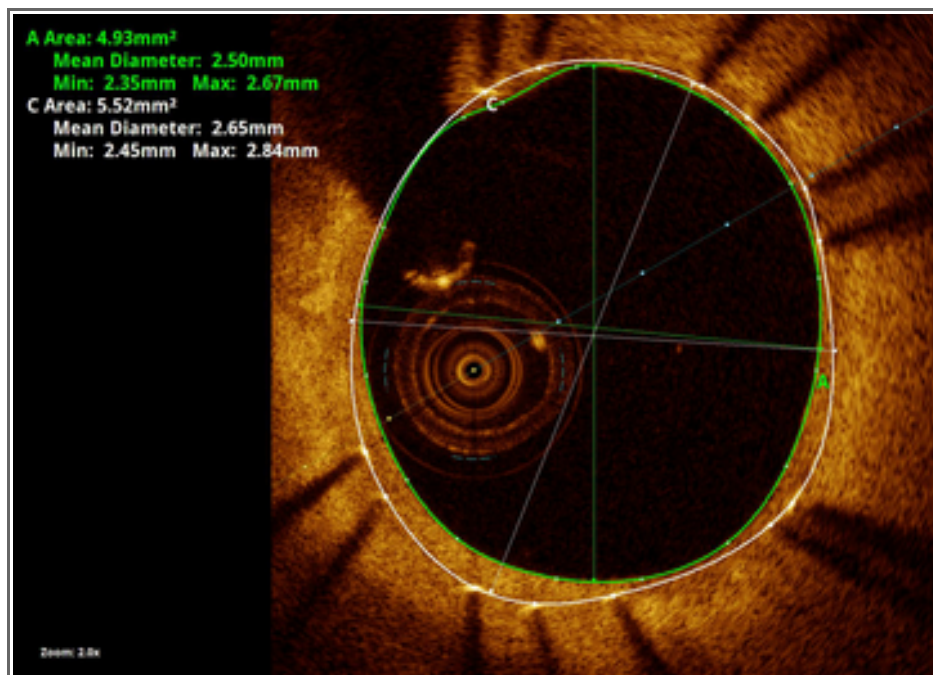


Abbildung 10: Messung von Gefäß- und Stentlumen.
Grün: Begrenzung des Gefäßlumens.
Weiß: Begrenzung des Stentlumens.
Im linken oberen Bildbereich sind die Fläche sowie der minimale, mittlere und maximale Durchmesser des Gefäßlumens (A) und des Stentlumens (C) angegeben.

3.4.4.2 Neointima- und Malappositionsfläche

Bei Querschnitten, auf denen alle Struts mit Neointima bedeckt waren, wurden nur die beiden oben genannten Messungen durchgeführt. Die Neointimafläche errechnete sich aus der Differenz der Flächen des Gefäßlumens und des Stentlumens. Bei Querschnitten, auf denen eine vollständige Malapposition aller Struts vorhanden war, berechnete sich die Malappositionsfläche analog dazu aus der Differenz der Flächen

des Gefäßlumens und des Stentlumens.

Waren sowohl mit Neointima bedeckte als auch malappositionierte Struts auf einem Bild vorhanden (Abbildung 11), wurden vier Messungen durchgeführt. Zusätzlich zur Fläche des Gefäßlumens und des Stentlumens wurden die Neointima- und Malappositionsfläche separat gemessen. Die Messung der Neointimafläche erfolgte durch die Markierung der bedeckten Struts. Im Bereich der Malapposition wurde diese Markierung der Lumenbegrenzung angeglichen. Die Neointimafläche berechnete sich aus der Differenz dieser Fläche und der Fläche des Gefäßlumens. Die Messung der Malappositionsfläche erfolgte durch die Markierung der malappositionierten Struts. Im Bereich bedeckter Struts wurde die Markierung der Lumenbegrenzung angeglichen. Die Malappositionsfläche berechnete sich aus der Differenz dieser Fläche und der Fläche des Gefäßlumens.

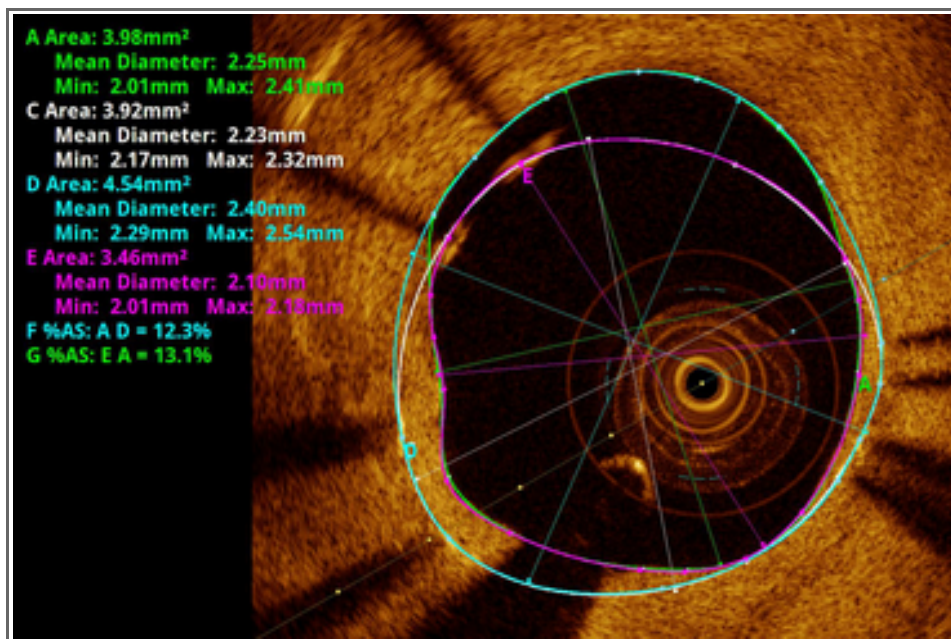


Abbildung 11: Messung der Neointima- und Malappositionsfläche bei Querschnitten mit bedeckten und malappositionierten Struts.

Grün: Begrenzung des Gefäßlumens.

Weiß: Begrenzung des Stentlumens.

Blau: Begrenzung der Neointimafläche.

Rot: Begrenzung der Malappositionsfläche.

Im linken oberen Bildbereich sind die Fläche sowie der minimale, mittlere und maximale Durchmesser des Gefäßlumens (A), des Stentlumens (C), der Fläche zur Berechnung der Neointimafläche (D) und der Fläche zur Berechnung der Malappositionsfläche (E) angegeben. (F) Differenz der Fläche des Gefäßlumens und der Fläche D, entspricht der Neointimafläche. (G) Differenz der Fläche des Gefäßlumens und der Fläche E, entspricht der Malappositionsfläche.

3.4.5 Messung der Dicke der Neointima

Bei bedeckten Struts wurde die Dicke der Strutbedeckung ermittelt (Abbildung 12). Sie wurde gemessen, indem von der Mitte des Strutbloomings eine Linie senkrecht zur luminalen Begrenzung der Gefäßwand gezogen wurde (Barlis et al., 2010; Guagliumi et al., 2010).

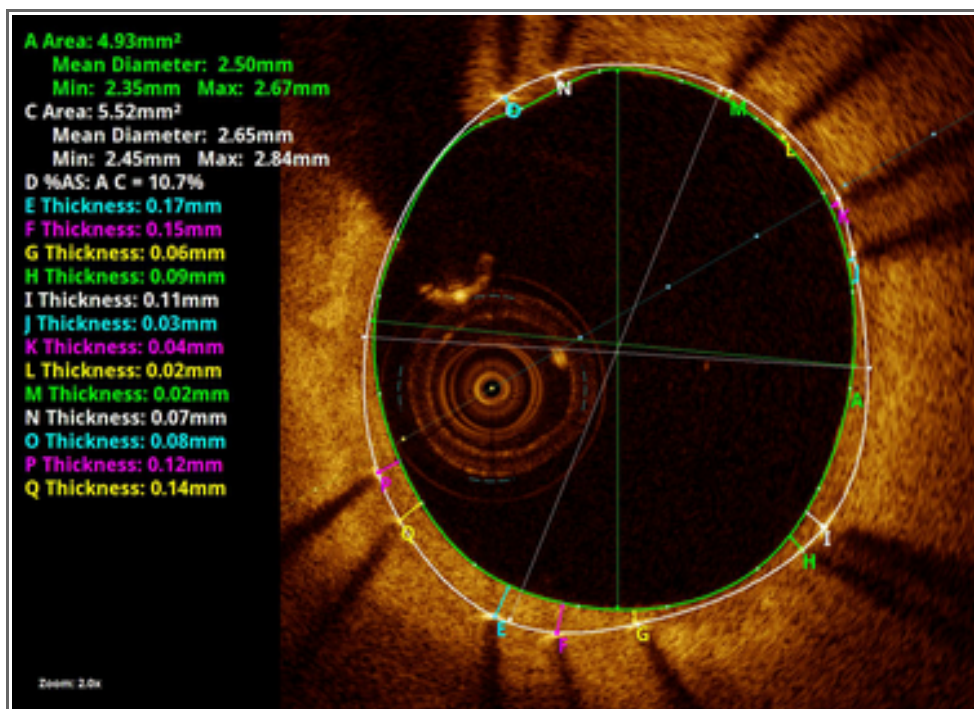


Abbildung 12: Messung der Dicke der Neointima.

Grün: Begrenzung des Gefäßlumens.

Weiß: Begrenzung des Stentlumens.

Im linken oberen Bildbereich sind die Fläche sowie der minimale, mittlere und maximale Durchmesser des Gefäßlumens (A) und des Stentlumens (C) angegeben.

(D) Differenz des Gefäß- und Stentlumens in %, entspricht der Neointimafläche.

(E-Q) Abstand zwischen der Mitte des Strutbloomings und der luminalen Begrenzung der Gefäßwand, entspricht der Dicke der Strutbedeckung.

3.5 Klinisches Follow-up

Das klinische Follow-up wurde 12 Monate nach der initialen PCI in Form eines Telefoninterviews durch Studienassistenten durchgeführt. Dabei wurden die klinischen Ereignisse seit der PCI, der Verlauf der Therapie der doppelten Blutplättchenhemmung, sowie erneute revaskularisierende Eingriffe und angiographische Ergebnisse seit der Stentimplantation erfragt. Als TLF-Rate wurde die Zusammensetzung aus den Faktoren Herztod, Myokardinfarkt des Zielgefäßes und ischämiegesteuerter Revaskularisierung der Zielläsion definiert. Als TVR-Rate wurde die erneute Revaskularisierung des Zielgefäßes an einer anderen Stelle als der Zielläsion definiert. Als major adverse cardiac event (MACE) wurde die Zusammensetzung aus Herztod, MI und ischämiegesteuerter Revaskularisierung der Zielläsion definiert.

3.6 Statistische Analyse

Um die clusterartige Struktur von OCT-Daten zu berücksichtigen, wurden Mehrebenenanalysen auf Läsions-, Querschnitts- und Strutebene durchgeführt. Kategoriale Variablen wurden als Anzahl und Häufigkeit angegeben und mittels des exakten Tests nach Fisher miteinander verglichen. Für 3 x 2-Felder-Tafeln wurde die Freeman-Halton-Erweiterung des exakten Tests nach Fisher (Lowry, 2016) durchgeführt, wenn die erwartete Häufigkeit bei 80 % der Felder < 5 oder bei einem Feld < 1 lag, ansonsten wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert (mean) \pm des Standardfehlers (SEM) angegeben und sofern sie einer Gauss'schen Normalverteilung folgten, mittels des Student's T-Test (2 Felder) oder ANOVA (3 Felder) miteinander verglichen. Falls sie keiner Normalverteilung folgten, wurden sie mittels des Mann-Whitney-U- oder des Kruskal-Wallis-Tests miteinander verglichen. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Die statistischen Auswertungen wurden mittels GraphPad Prism Version 5-7 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Die Ergebnisse der Baseline-Datenerhebung des Patientenkollektivs sind im Folgenden dargestellt.

4.1.1 Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Das durchschnittliche Alter der Patienten bei Aufnahme in die Studie lag bei 65 Jahren. 78,3 % der Patienten waren Männer. Die Prävalenz für einen Diabetes mellitus Typ II lag bei 26,1 %. Bei 71,7 % der Patienten lag eine Mehrgefäßerkrankung vor, bei der Hälfte (50 %) der Patienten hatte in der Vorgeschichte bereits eine PCI stattgefunden. Etwa ein Drittel der Patienten (30,4 %) hatte bereits einen Myokardinfarkt erlitten (Tabelle 1).

Tabelle 1: Risikofaktoren und Begleiterkrankungen des gesamten Patientenkollektivs. Angegeben ist der Mittelwert \pm SEM oder die Anzahl n (%). PCI = perkutane Koronarintervention, MI = Myokardinfarkt, CABG = Koronararterien-Bypassoperation.

Risikofaktoren und Begleiterkrankungen	ZES (n = 46 Patienten)
Alter (Jahre)	65,3 \pm 1,5
männliches Geschlecht, n (%)	36 (78,3)
Diabetes mellitus Typ II, n (%)	12 (26,1)
Hyperlipidämie, n (%)	30 (65,2)
arterielle Hypertonie, n (%)	39 (84,8)
positive Familienanamnese n (%)	11 (23,9)
Adipositas, n (%)	28 (60,9)
Nikotinabusus (aktuell), n (%)	23 (50,0)
vorausgegangene PCI, n (%)	23 (50,0)
vorausgegangener MI, n (%)	14 (30,4)
Mehrgefäßerkrankung, n (%)	33 (71,7)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) (%)	51,5 \pm 1,0

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen zwischen den Gruppen, ausgenommen der positiven Familienanamnese. Dieser Risikofaktor war in der 3-Monatsgruppe seltener vertreten als in der 6- und 9-Monatsgruppe (Tabelle 2).

Tabelle 2: Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der 3-, 6- und 9-Monatsgruppen. Angegeben ist der Mittelwert \pm SEM oder die Anzahl n (%). PCI = perkutane Koronarintervention, MI = Myokardinfarkt, CABG = Koronararterien-Bypassoperation.

Risikofaktoren und Begleiterkrankungen	3 Monate (n = 31)	6 Monate (n = 7)	9 Monate (n = 8)	p-Wert
Alter (Jahre)	67,2 \pm 1,9	67,0 \pm 2,7	62,4 \pm 4,1	0,47
männliches Geschlecht, n (%)	25 (80,6)	4 (57,1)	7 (87,5)	0,43
Diabetes mellitus Typ II, n (%)	10 (32,3)	2 (28,6)	0 (0,0)	0,19
Hyperlipidämie, n (%)	19 (61,3)	5 (71,4)	6 (75,0)	0,73
arterielle Hypertonie, n (%)	26 (83,9)	5 (71,4)	8 (100)	0,31
positive Familienanamnese, n (%)	3 (9,7)	3 (42,9)	5 (62,5)	0,003
Adipositas, n (%)	19 (61,3)	6 (85,7)	3 (37,5)	0,19
Nikotinabusus (aktuell), n (%)	14 (45,2)	4 (57,1)	5 (62,5)	0,61
vorausgegangene PCI, n (%)	14 (45,2)	1 (14,3)	6 (75,0)	0,07
vorausgegangener MI, n (%)	12 (38,7)	0 (0,0)	1 (12,5)	0,08
Mehrgefäßerkrankung, n (%)	25 (80,6)	4 (57,1)	4 (50,0)	0,16
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)(%)	52,1 \pm 1,3	49,7 \pm 3,9	50,6 \pm 2	0,68

4.1.2. Klinische Präsentation bei Aufnahme

Eine Übersicht über die klinische Präsentation der Patienten, die die Indikation zur Implantation eines DES darstellte, ist in Tabelle 3 dargestellt. Der Anteil der Patienten mit ACS war weitaus größer als der Anteil der Patienten mit stabiler KHK (86,9 % vs. 13,0 %). Von den Patienten mit ACS zeigten 6,5 % einen ST-Hebungsinfarkt.

Tabelle 3: Tabelle 1: Klinische Präsentation bei Aufnahme des gesamten Patientenkollektivs. Angegeben ist die Anzahl n (%). NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt; STEMI = ST-Hebungsinfarkt.

Klinische Präsentation bei Aufnahme	ZES (n=46 Patienten)
stabile Angina Pectoris, n (%)	6 (13,0)
instabile Angina Pectoris, n (%)	31 (67,4)
NSTEMI, n (%)	6 (13,0)
STEMI, n (%)	3 (6,5)

Bezüglich der klinischen Präsentation zur Indexprozedur der Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Klinische Präsentation bei Aufnahme der 3-, 6- und 9-Monatsgruppen. Angegeben ist die Anzahl n (%). NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt; STEMI = ST-Hebungsinfarkt.

Klinische Präsentation bei Aufnahme	3 Monate (n=31)	6 Monate (n=7)	9 Monate (n=8)	p-Wert
stabile Angina Pectoris, n (%)	3 (9,7)	1 (14,3)	2 (25)	0,45
instabile Angina Pectoris, n (%)	22 (71,0)	5 (71,4)	4 (50)	0,57
NSTEMI, n (%)	5 (16,1)	1 (14,3)	0 (0)	0,67
STEMI, n (%)	1 (3,2)	0 (0)	2 (25)	0,13

4.1.3. Läsionsmerkmale

Die Merkmale der behandelten Läsionen sind in Tabelle 5 dargestellt. Bei 46 Patienten wurden insgesamt 65 R-ZES in 52 Läsionen implantiert. Bei 4 Patienten der 3-Monatsgruppe und bei 2 Patienten der 6-Monatsgruppe wurden jeweils 2 Läsionen in der gleichen Sitzung mit einem R-ZES versorgt. Die durchschnittliche Stentlänge betrug $25,0 \pm 1,8$ mm und der durchschnittliche Stentdurchmesser lag bei $2,9 \pm 0,06$ mm. Bei einem Viertel der Läsionen (25,5 %) war es aufgrund der Länge der Läsion notwendig, mehrere sich überlappende Stents zu implantieren. Es zeigt sich eine annähernd gleiche Verteilung der Eingriffe an der linken Herzkranzarterie bzw. ihren Abgängen, dem Ramus interventricularis anterior (34,6 %) und dem Ramus circumflexus (13,5 %) und der rechten Herzkranzarterie (Arteria coronaria dexter) (51,9 %). 17,3 % der Patienten hatten einen chronischen Koronarverschluss (CTO).

Tabelle 5: Läsionsmerkmale des gesamten Patientenkollektivs. Angegeben ist der Mittelwert \pm SEM oder die Anzahl n (%). ZES = Zotarolimus freisetzender Stent.

Läsionsmerkmale	
Anzahl behandelter Läsionen, n	52
Ramus interventricularis anterior, n (%)	18 (34,6)
Ramus circumflexus, n (%)	7 (13,5)
Arteria coronaria dexter, n (%)	27 (51,9)
ostiale Läsion, n (%)	3 (5,7)
chronischer Koronarverschluss, n (%)	9 (17,3)
Läsion mit überlappend implantierten Stents, n (%)	13 (25,5)
Bifurkation, n (%)	11 (21,2)
ZES, n (%)	65 (100)
ZES pro Läsion, n	$1,2 \pm 0,1$
durchschnittliche Stentlänge (mm)	$25,0 \pm 1,8$
durchschnittlicher Stentdurchmesser (mm)	$2,9 \pm 0,06$

Es lag eine gleichmäßige Verteilung der Läsionsmerkmale zwischen den Gruppen vor (Tabelle 6).

Tabelle 6: Läsionsmerkmale der 3-, 6- und 9-Monatsgruppen. Angegeben ist der Mittelwert \pm SEM oder die Anzahl n (%). ZES = Zotarolimus freisetzender Stent.

Läsionsmerkmale	3 Monate	6 Monate	9 Monate	p-Wert
Anzahl behandelter Läsionen, n	35	9	8	-
Ramus interventricularis anterior, n (%)	13 (37,1)	2 (22,2)	3 (37,5)	0,83
Ramus circumflexus, n (%)	4 (11,4)	3 (33,3)	0 (0,0)	0,12
Arteria coronaria dexter, n (%)	18 (51,4)	4 (44,4)	5 (62,5)	0,8
ostiale Läsion, n (%)	1 (2,9)	1 (11,1)	1 (12,5)	0,25
chronischer Koronarverschluss, n (%)	7 (20)	1 (11,1)	1 (12,5)	> 0,99
Läsion mit überlappend implantierten Stents, n (%)	8 (22,9)	2 (22,2)	3 (37,5)	0,64
Bifurkation, n (%)	7 (20)	1 (11,1)	3 (37,5)	0,46
ZES, n (%)	43 (100)	11 (100)	11 (100)	-
ZES pro Läsion, n	1,2 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1	1,4 \pm 0,2	0,68
durchschnittliche Stentlänge (mm)	22,4 \pm 1,8	24,4 \pm 3,1	29,3 \pm 7,6	0,73
durchschnittlicher Stentdurchmesser (mm)	2,9 \pm 0,06	2,6 \pm 0,07	3,0 \pm 0,26	0,07

4.2 OCT-Analyse

4.2.1 Messungen des Gefäß- und Stentlumendurchmessers

Die quantitativen Messergebnisse zeigten bezüglich des Gefäß- und Stentlumendurchmessers keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen (Tabelle 7). Die Läsionen sind bezüglich der Gefäß- und Stentlumendurchmesser daher miteinander vergleichbar. Der mittlere Gefäßlumendurchmesser betrug $2,9 \pm 0,1$ mm vs. $2,6 \pm 0,1$ mm vs. $2,8 \pm 0,3$ mm in der 3-, 6- und 9- Monatsgruppe. Der mittlere Stentlumendurchmesser betrug $2,9 \pm 0,7$ mm vs. $2,7 \pm 0,1$ mm vs. $3,0 \pm 0,2$ mm in der 3-, 6- und 9- Monatsgruppe.

4.2.2 Beurteilung der Strutbedeckung

Zur Beurteilung der Strutbedeckung fand eine Mehrebenenanalyse auf Läsions-, Querschnitts- und Strutebene statt (Tabelle 7). Insgesamt wurden 52 Läsionen, 1.567

Querschnitte und 15.700 Stentstruts bewertet. Auf allen drei Ebenen war eine Zunahme der Strutbedeckung mit zunehmender Zeit nach der Stentimplantation zu verzeichnen. Auf Läsions- und Querschnittsebene zeigte sich dies durch eine Abnahme der Läsionen und Querschnitte mit hohem Anteil unbedeckter und malappositionierter Struts im Verlauf von 3, 6 und 9 Monaten nach der PCI. Der Anteil der Läsionen mit $\geq 30\%$ unbedeckten Struts betrug in der 3-Monatsgruppe 34,3 %, in der 6-Monatsgruppe 22,2 % und in der 9-Monatsgruppe 12,5 % ($p = 0,44$). Der Anteil der Läsionen mit $\geq 5\%$ malappositionierten Struts betrug in der 3-Monatsgruppe 34,3 %, in der 6-Monatsgruppe 16,7 % und in der 9-Monatsgruppe 12,5 % ($p = 0,49$) (Abbildung 13, Tabelle 7). Der Anteil der Querschnitte mit $\geq 30\%$ unbedeckten Struts lag in der 3-Monatsgruppe bei $23,4 \pm 5,1\%$, in der 6-Monatsgruppe bei $17,9 \pm 9,0\%$ und in der 9-Monatsgruppe bei $9,5 \pm 5,7\%$ ($p = 0,43$) (Abbildung 14, Tabelle 7). Die Unterschiede der Strutbedeckung zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant.

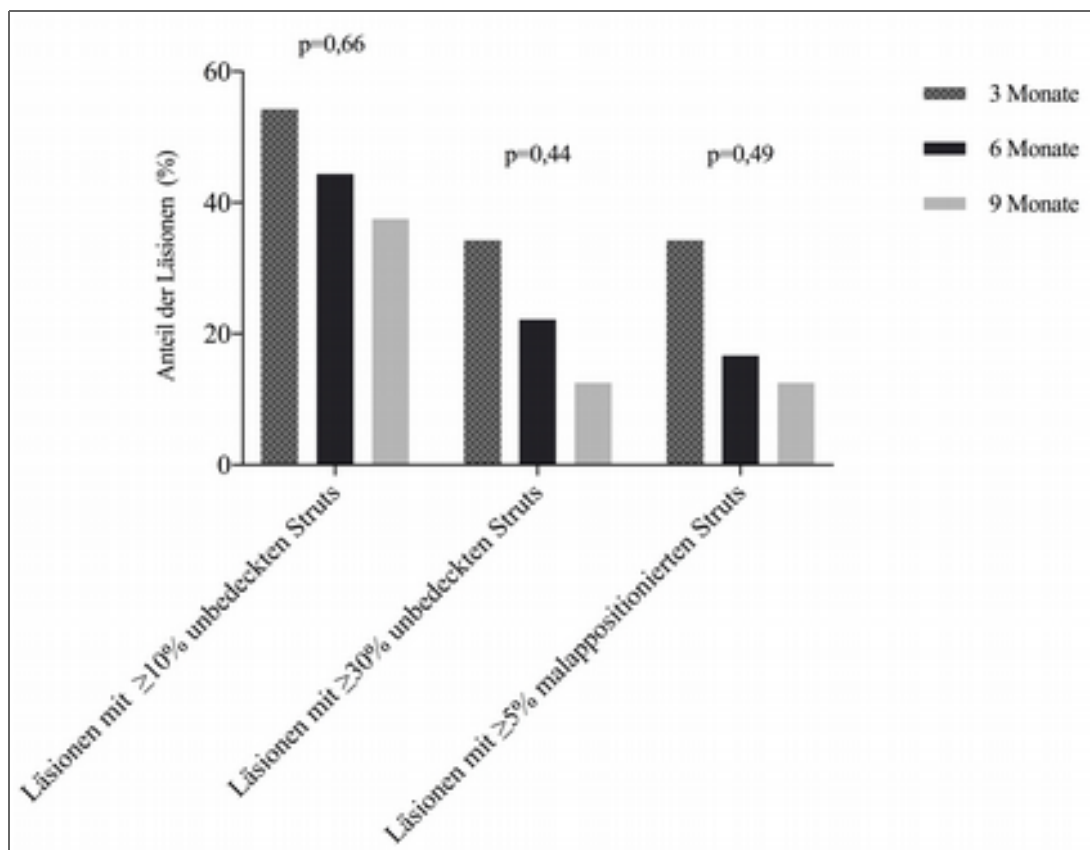


Abbildung 13: Auswertung auf Läsionsebene. Prozentualer Anteil der Läsionen mit $\geq 10\%$ unbedeckten Struts, $\geq 30\%$ unbedeckten Struts und $\geq 5\%$ malappositionierten Struts nach 3, 6 und 9 Monaten.

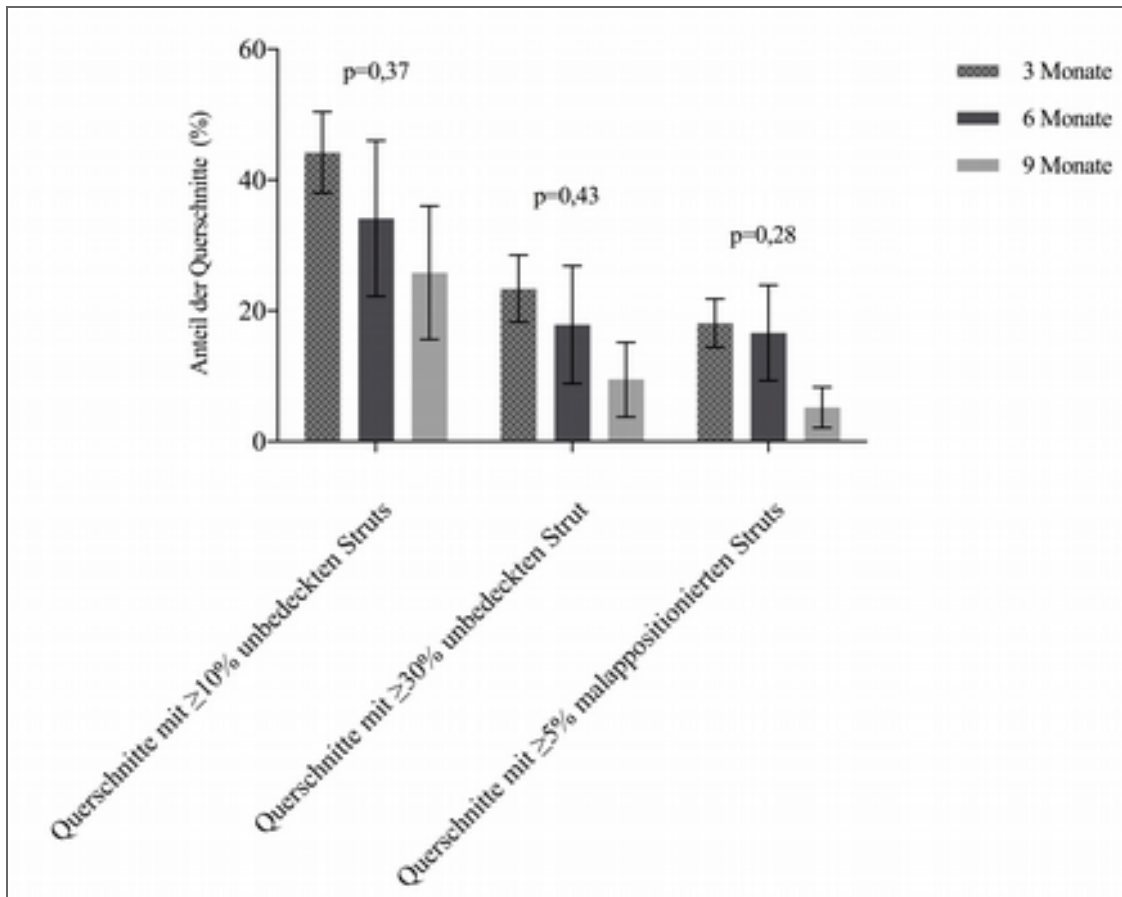


Abbildung 14: Auswertung auf Querschnittsebene. Prozentualer Anteil der Querschnitte mit $\geq 10\%$ unbedeckten Struts, $\geq 30\%$ unbedeckten Struts und $\geq 5\%$ malappositionierten Struts nach 3, 6 und 9 Monaten.

Auf Strutebene (Abbildung 15, Tabelle 7) zeigte sich eine Zunahme der *covered embedded* Struts/Läsion nach jeweils 3, 6 und 9 Monaten. Nach 3 Monaten ließen sich $58,3 \pm 4,6\%$ der Struts dieser Kategorie zuordnen. Der Anteil der *covered protruding* Struts/Läsion war in der 6-Monatsgruppe am größten. Die Anteile der *uncovered apposed* und *uncovered malapposed* Struts/Läsion nahmen im Verlauf von 3, 6 und 9 Monaten nach der Stentimplantation ab. Diese beiden Gruppen sind in der Kategorie „unbedeckte Struts“ zusammengefasst. Abbildung 16 und Tabelle 7 zeigen die Abnahme der Kategorie „unbedeckte Struts“ im zeitlichen Verlauf. Nach 3 Monaten waren noch $22,1 \pm 4,2\%$ der Struts unbedeckt. Nach 6 Monaten lag dieser Anteil bei $13,6 \pm 5,0\%$ und nach 9 Monaten bei $7,6 \pm 3,5\%$, ($p = 0,23$). Diese Unterschiede in der Strutbedeckung waren jedoch statistisch nicht signifikant.

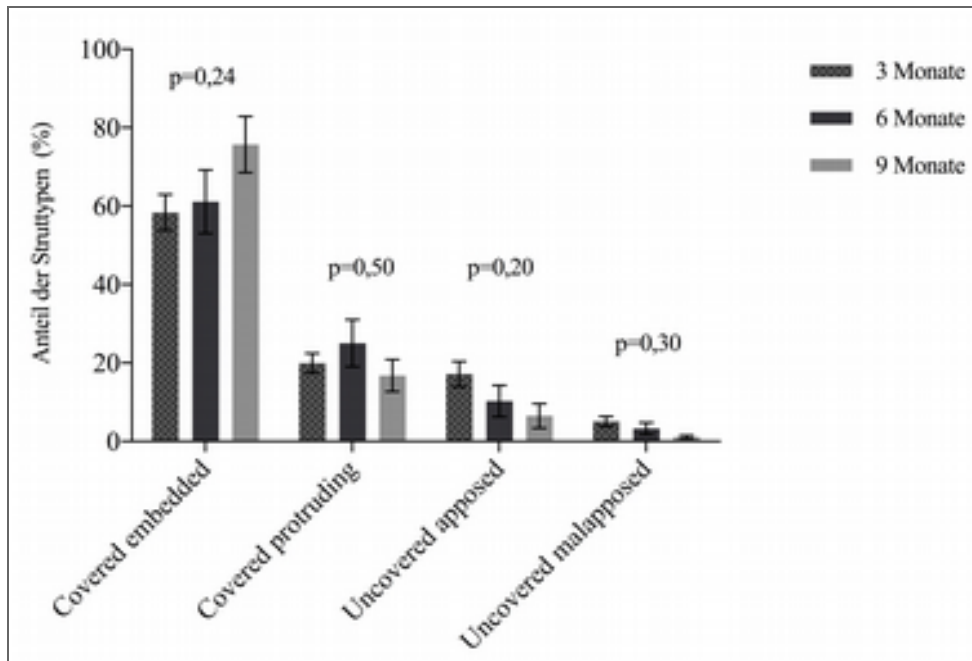


Abbildung 15: Anteile der Strutbedeckung an den vier Kategorien *covered embedded*, *covered protruding*, *uncovered apposed* und *uncovered malapposed* nach 3, 6 und 9 Monaten. Dargestellt ist der Mittelwert \pm SEM.

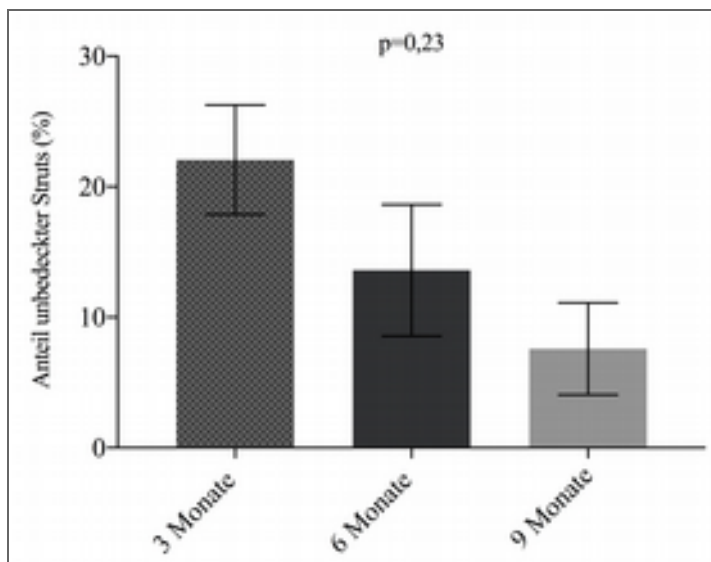


Abbildung 16: unbedeckte Struts.
Anteil der unbedeckten Struts (*uncovered apposed* und *uncovered malapposed*) nach 3, 6 und 9 Monaten. Dargestellt ist der Mittelwert \pm SEM.

4.2.3 Dicke der Neointima

Abbildung 17 und 18 veranschaulichen das Wachstum der Neointima im zeitlichen Verlauf. Die durchschnittliche Dicke der Neointima eines bedeckten Struts betrug sowohl nach 3 als auch nach 6 Monaten knapp 1 mm. Zwischen 6 und 9 Monaten ließ sich ein Wachstum der Neointima auf eine Dicke von durchschnittlich 1,6 mm verzeichnen. Das Wachstum der Neointima zwischen 3 und 9 Monaten zeigt somit eine statistisch signifikante Zunahme ($p = 0,002$). Ebenso verhält es sich mit der Fläche der Neointima. Diese vergrößerte sich zwischen 6 und 9 Monaten von $0,4 \pm 0,1 \text{ mm}^2$ auf $1,3 \pm 0,3 \text{ mm}^2$. Die Zunahme der mittleren Neointimafläche zwischen 3 und 9 Monaten ist ebenfalls signifikant ($p < 0,001$) (Tabelle 7).

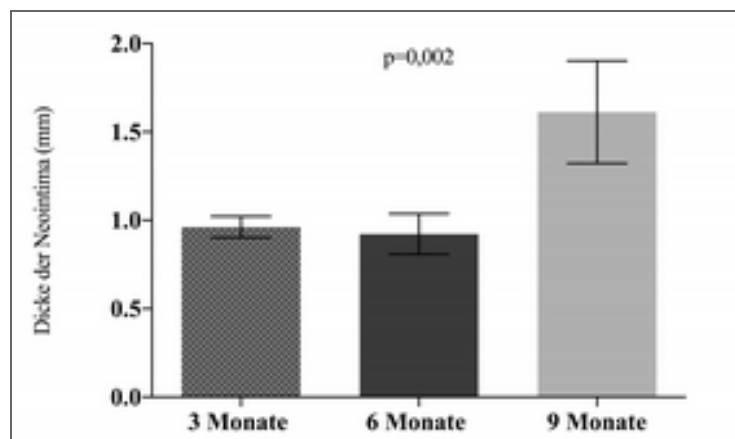


Abbildung 17: Dicke der Neointima nach 3, 6 und 9 Monaten. Angegeben ist der Mittelwert \pm SEM.

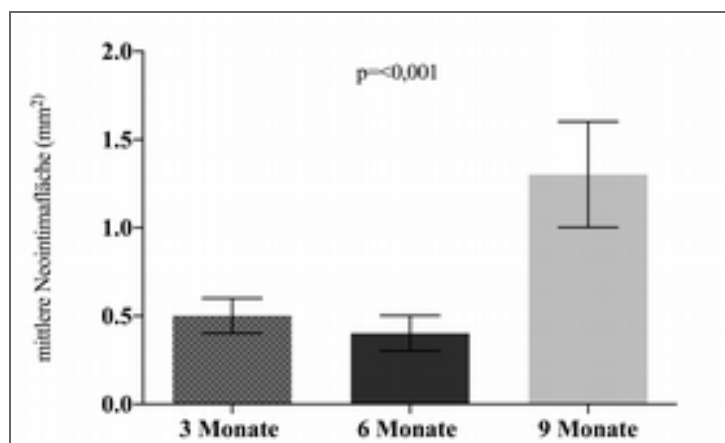


Abbildung 18: Mittlere Neointimafläche nach 3, 6 und 9 Monaten. Angegeben ist der Mittelwert \pm SEM.

Tabelle 7: Ergebnisse der OCT-Analyse nach 3, 6 und 9 Monaten.
 Angegeben ist der Mittelwert \pm SEM oder die Anzahl n (%).

Zeit nach Stentimplantation (Monate)	3 Monate	6 Monate	9 Monate	p
(Tage)	92,9 \pm 15,3	174,3 \pm 16,0	278,9 \pm 21,3	-
Läsionsebene				
ausgewertete Patienten, n	31	7	8	-
ausgewertete Läsionen, n	35	9	8	-
Läsionen mit \geq 10% unbedeckten Struts, n (%)	19 (54,3)	4 (44,4)	3 (37,5)	0,66
Läsionen mit \geq 30% unbedeckten Struts, n (%)	12 (34,3)	2 (22,2)	1 (12,5)	0,44
Läsionen mit \geq 5% malappositionierten Struts, n (%)	12 (34,3)	3 (16,7)	1 (12,5)	0,49
Querschnittsebene				
ausgewertete Querschnitte, n	1064	263	240	-
ausgewertete Querschnitte pro Patient, n	30,4 \pm 2,2	29,2 \pm 4,8	30,0 \pm 6,9	0,98
ausgewertete Struts pro Querschnitt, n	10,1 \pm 0,4	9,9 \pm 0,7	8,9 \pm 0,8	0,44
Querschnitte mit \geq 10% unbedeckten Struts, %	44,2 \pm 6,2	34,1 \pm 11,9	25,8 \pm 10,2	0,37
Querschnitte mit \geq 30% unbedeckten Struts, %	23,4 \pm 5,1	17,9 \pm 9,0	9,5 \pm 5,7	0,43
Querschnitte mit \geq 5% malappositionierten Struts, %	18,1 \pm 3,7	16,6 \pm 7,3	5,2 \pm 3,1	0,28
mittlerer Gefäßlumendurchmesser, mm	2,9 \pm 0,1	2,6 \pm 0,1	2,8 \pm 0,3	0,33
mittlere Gefäßlumenfläche, mm ²	6,8 \pm 0,4	5,4 \pm 0,5	6,9 \pm 1,3	0,3
mittlerer Stentlumendurchmesser, mm	2,9 \pm 0,7	2,7 \pm 0,1	3,0 \pm 0,2	0,18
mittlere Stentlumenfläche, mm ²	7,0 \pm 0,3	5,7 \pm 0,4	8,0 \pm 1,2	0,1
mittlere Neointimafläche, mm ²	0,5 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1	1,3 \pm 0,3	<0,001
mittlere Malappositionsfläche, mm ²	0,2 \pm 0,1	0,1 \pm 0,1	0,3 \pm 0,2	0,67
Strutebene				
ausgewertete Struts, n	10817	2774	2109	-
ausgewertete Struts pro Patient, n	309,1 \pm 29,5	308,2 \pm 66,9	263,6 \pm 57,2	0,8
covered embedded struts/Läsion, %	58,3 \pm 4,6	61,1 \pm 8,1	75,7 \pm 7,2	0,24
covered protruding struts/Läsion, %	19,9 \pm 2,5	25,0 \pm 6,0	16,8 \pm 4,1	0,50
uncovered apposed struts/Läsion, %	17,1 \pm 3,2	10,3 \pm 4,0	6,5 \pm 3,1	0,20
uncovered malapposed struts/Läsion, %	5,0 \pm 1,3	3,3 \pm 1,5	1,1 \pm 0,4	0,30
unbedeckte Struts/Läsion, % (uncovered apposed + uncovered malapposed)	22,1 \pm 4,2	13,6 \pm 5,0	7,6 \pm 3,5	0,23
durchschnittliche Dicke der Neointima eines "covered" Struts, μ m	96,3 \pm 6,0	92,2 \pm 11,5	161,3 \pm 29,0	0

4.2.4 Risikofaktoren, Strutbedeckung und klinisches Outcome pro Patient

Die Tabellen 8, 9 und 10 geben eine Übersicht über jeden einzelnen Patienten aller drei Gruppen. Angegeben sind die kardialen Risikofaktoren, die Läsionseigenschaften, der Anteil der bedeckten und unbedeckten Struts aus den Ergebnissen der OCT-Analyse und das Vorkommen klinischer Ereignisse bis zu 12 Monate nach der Stentimplantation.

Tabelle 8: Risikofaktoren, Strutbedeckung und klinisches Outcome pro Patient der 3-Monatsgruppe.

D. M. = Diabetes mellitus, FA= Familienanamnese, CTO = chronischer Koronarverschluss, iAP = instabile Angina pectoris, TVR = target vessel revascularisation, TLF = target lesion failure.

P a t i e n t	kardiale Risikofaktoren						Läsionseigenschaften				Strut- bedeckung		Ereignisse seit Stentimplantation
	D. M. T y p II	H y p e r l i p i d ä m i e	H y p e r t r i c h e r i e	P o s t i v e FA	N i t t i g e FA	A d i p o s i t ä s e	O s t i ä l e r e L ä s i o n	C T O	Ü b e r l ä s i o n	B i f u r k a t i o n	b e d e c k t %	u n b e d e c k t %	
1	X	X	X	-	X	X	-	-	-	-	97,2	2,8	-
2	-	-	X	-	X	X	-	-	-	-	98,2	1,8	-
3	X	X	X	-	-	X	-	-	X	-	81	19	-
4	-	X	X	-	X	-	-	-	-	-	71,4	28,6	Lost
5	X	X	X	-	-	X	-	-	-	-	68,2	31,8	TVR
6	X	X	X	X	X	X	-	-	X	X	55,2	44,8	-
7	-	X	X	-	X	-	-	-	-	-	9	91	iAP
8	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-	35	65	-
9	-	-	X	-	X	-	-	X	X	X	16	84	-
10	-	X	X	-	-	X	-	-	-	-	68,5	31,5	-
11	-	X	-	-	-	X	-	-	-	X	60,3	39,7	zerebrovaskuläre E.
12	X	X	X	-	-	-	-	X	X	-	67	33	TLF
13	-	X	X	-	-	X	-	-	-	X	56,3	43,7	-
14	-	-	X	-	X	-	-	X	-	-	41,32	58,6	TLF
15	X	X	-	-	-	X	-	X	-	-	87,9	12,1	iAP
16	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-	80,6	19,4	-
17	-	X	-	-	-	X	X	-	-	-	99,5	0,5	-
							-	-	-	-	99,5	0,5	-
18	-	X	X	X	-	X	-	-	-	-	97,7	2,3	TVR
							-	-	-	-	98,7	1,3	-
19	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	83,6	16,3	-
20	-	-	X	-	-	-	-	X	-	-	96	4	-
							-	-	-	-	97,4	2,6	-
21	-	-	X	-	X	X	-	X	X	-	64,2	35,8	-
22	X	X	X	-	-	X	-	-	-	-	98,6	1,4	-
							-	-	-	-	98,3	1,7	iAP

P a t i e n t	kardiale Risikofaktoren						Läsionseigenschaften				Strut- bedeckung		Ereignisse seit Stentimplantation
	D. M. T y p II	H y p e r l i p i d ä m i e	H y p e r t o n i e	P o s i t i v e FA	N i k o t i n a b u s u s	A d i p o s i t ä s e	O s t i a l e L ä s i o n	C T O	Ü b e r l a p p u n g	B i f u r k a t i o n	b e d e c k t %	u n b e d e c k t %	
23	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-	87,9	12,1	-
24	-	-	-	-	X	-	-	-	-	X	99,3	0,7	-
25	X	X	X	-	-	-	-	X	-	-	99,7	0,3	-
26	-	-	X	-	-	X	-	-	-	-	97,6	2,4	TVR
27	-	X	X	-	X	X	-	-	-	X	82,3	17,7	-
28	-	X	-	-	X	-	-	-	X	-	98,5	1,5	-
29	-	-	X	-	X	-	-	-	-	X	97,9	2,1	iAP
30	X	X	X	-	X	X	-	-	X	-	84,4	15,6	iAP
31	X	X	X	-	-	X	-	-	X	-	56	44	iAP

Tabelle 9: Risikofaktoren, Strutbedeckung und klinisches Outcome pro Patient der 6-Monatsgruppe.

D. M. = Diabetes mellitus, FA= Familienanamnese, CTO = chronischer Koronarverschluss, TVR = target vessel revascularisation.

P a t i e n t	kardiale Risikofaktoren						Läsionseigenschaften				Strut- bedeckung		Ereignisse seit Stentimplantation
	D. M. T y p II	H y p e r l i p i d ä m i e	H y p e r t o n i e	P o s i t i v e FA	N i k o t i n a b u s u s	A d i p o s i t ä s e	O s t i a l e L ä s i o n	C T O	Ü b e r l a p p u n g	B i f u r k a t i o n	b e d e c k t %	u n b e d e c k t %	
1	X	X	X	X	X	X	X	-	-	-	55	45	-
2	X	X	X	X	X	X	-	-	X	-	87,1	12,9	-
							-	-	-	X	68,6	31,5	
3	-	X	X	-	-	X	-	-	-	-	97	3	-
4	-	-	X	-	X	-	-	-	-	-	96,2	3,6	Lost
5	-	X	X	-	-	X	-	X	-	-	91	9	TVR
6	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	98,3	1,7	-
							-	-	X	-	98,2	1,8	
7	-	X	-	X	-	X	-	-	-	-	84,4	15,6	-

Tabelle 10: Risikofaktoren, Strutbedeckung und klinisches Outcome pro Patient der 9-Monatsgruppe.

D. M. = Diabetes mellitus, FA= Familienanamnese,CTO = chronischer Koronarverschluss, iAP = instabile Angina pectoris, TVR = target vessel revascularisation, TLF = target lesion failure.

P a t i e n t	kardiale Risikofaktoren						Läsionseigenschaften				Strut- bedeckung		Ereignisse seit Stentimplantation
	D. M.	H y p e r l i p i d ä m i e	H y p e r t r o n i e	P o s t i v e FA	N i s k e r t i n f a r k t u s	A r t e r i o s k l e s e r o s i s m i e	O b s t r u k t i v e L ä s i o n	C r o n a r e n g e	Ü b e r l ä s i o n	B i f u r k a l e n g e	b e d e c k t %	u n b e d e c k t %	
1	-	X	X	-	-	-	-	-	-	X	87,9	12,1	iAP
2	-	-	X	-	X	X	X	-	-	-	87,9	12,1	-
3	-	X	X	X	X	-	-	-	-	X	100	0	-
4	-	X	X	X	-	-	-	-	-	-	70,8	29,2	TVF
5	-	-	X	X	X	-	-	X	X	X	97	3	-
6	-	X	X	-	X	-	-	-	-	-	98,6	1,4	-
7	-	X	X	X	-	X	-	-	X	-	97,4	2,6	TLF
8	-	X	X	X	X	X	-	-	X	-	99,6	0,4	-

4.3 Ergebnisse des klinischen Follow-ups

Die Tabellen 11 und 12 geben die Ergebnisse des klinischen Follow-ups 12 Monate nach der Stentimplantation wieder. Von 46 in die Studie aufgenommenen Patienten konnten 44 Patienten nachverfolgt werden. 4 Patienten (9,1 %) benötigten eine TVR. Die TLF-Rate betrug 6,8 % (n = 3). In allen Fällen kam es aufgrund einer ischämie-gesteuerten Revaskularisierung der Zielläsion (TLR) zur TLF. Die MACE-Rate lag ebenfalls bei 6,8 % (n = 3), gleichermaßen aufgrund der ischämie-gesteuerten Revaskularisierungen der Zielläsion (TLR). Bei 7 Patienten (15,9 %) trat eine instabile Angina pectoris auf. Innerhalb der beobachteten 12 Monate kam es zu keinem Todesfall, keinem MI (STEMI oder NSTEMI) und es traten keine LST auf. Ein Patient erlitt eine transitorische ischämische Attacke, am wahrscheinlichsten aufgrund einer kardialen Embolie, die durch unbekanntes Vorhofflimmern und eine fehlende orale Antikoagulation entstanden war. Er war nach 24 Stunden wieder vollständig beschwerdefrei. Blutungsereignisse traten nicht auf.

Von den Patienten, bei denen zur Indexprozedur ein Myokardinfarkt bestanden hatte,

nahmen nach 6 Monaten noch 100 % der Patienten und nach 12 Monaten 87,5 % die DAPT ein. Bei den Patienten, die zur Indexprozedur keinen Myokardinfarkt erlitten hatten, waren es nach 3 Monaten 97,2 %, nach 6 Monaten 83,3 % und nach 12 Monaten 63,9 %.

Tabelle 11: Ergebnisse des klinischen Follow-Ups.

Klinische Ereignisse und deren Häufigkeit im Zeitraum von 12 Monaten nach der PCI. MACE = major adverse cardiac events, NSTEMI = Nicht-ST-Hebungsinfarkt, STEMI = ST-Hebungsinfarkt.

12-Monate-Follow-up	R-ZES (n=46 Patienten)
kein Follow-up vorhanden, n (%)	2 (4,3)
komplettes Follow-up vorhanden, n (%)	44 (95,7)
MACE, n (%)	3 (6,8)
Tod aufgrund aller Ursachen, n (%)	0 (0)
Herztod, n (%)	0 (0)
instabile Angina pectoris, n (%)	7 (15,9)
NSTEMI, n (%)	0 (0)
STEMI, n (%)	0 (0)
target vessel revascularisation, n (%)	4 (9,1)
target lesion failure, n (%)	3 (6,8)
späte Stentthrombose, n (%)	0 (0)
schwerwiegende Blutungsereignisse, n (%)	0 (0)
kleinere Blutungsereignisse, n (%)	0 (0)
zerebrovaskuläre Ereignisse, n (%)	1 (2,3)

Tabelle 12: Dauer der DAPT-Einnahme nach der R-ZES-Implantation

duale Plättchenhemmung (DAPT)	Patienten mit MI zur Indexprozedur (n=8)	Patienten ohne MI zur Indexprozedur (n=36)
DAPT nach 3 Monaten, n (%)	8 (100)	35 (97.2)
DAPT nach 6 Monaten, n (%)	8 (100)	30 (83.3)
DAPT nach 12 Monaten, n (%)	7 (87.5)	23 (63.9)

4.4 Fallbeispiel

Patient mit teilweise vorhandener Malapposition in der OCT-Analyse nach 3 Monaten

Die Aufnahme des 66-jährigen Patienten erfolgte zur geplanten PCI bei bekannter KHK. Bezüglich kardialer Risikofaktoren zeigte er eine Hyperlipidämie, eine positive Familienanamnese, einen Nikotinabusus und eine Adipositas. Des Weiteren hatte er eine koronare Zweigefäßerkrankung, einen Z. n. NSTEMI mit PCI und Stentimplantation in den Ramus interventrikularis anterior (LAD) sowie eine terminale Niereninsuffizienz mit chronischer Hämodialyse. Die LVEF betrug 45 %. Die Koronarangiographie zeigte eine 70%ige Stenose der proximalen rechten Koronararterie (RCA). Diese wurde mit einem Endeavor-Resolute-ZES (3,5 x 26 mm) versorgt (Abbildung 20). Dem Patienten wurde eine DAPT-Einnahme mit ASS 100 mg/d und Clopidogrel 75 mg/d für mindestens 6 Monate verordnet. Die OCT-Analyse im Rahmen der Rekoronarangiographie nach 3 Monaten zeigte ein mittelmäßiges Einheilen des Stents, mit einem relativ hohen Anteil malappositionierter Struts (11 %); (Abbildung 19). Es wurde dem Patienten daraufhin zu einer längeren DAPT-Einnahme für insgesamt 12 Monate geraten. Im Zeitraum des klinischen Follow-ups bis zu 12 Monaten nach der PCI traten keine klinischen Ereignisse auf.

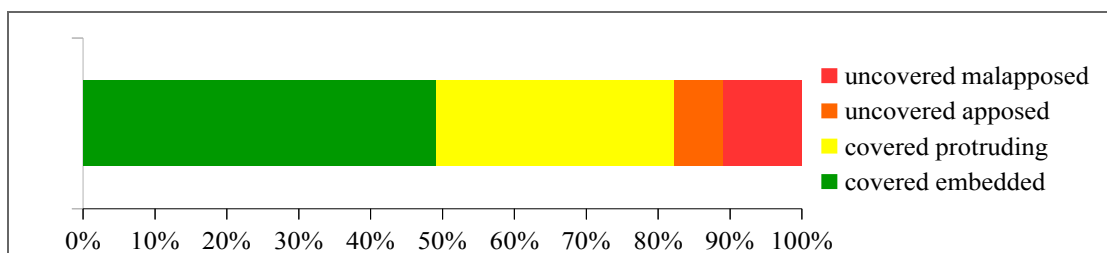


Abbildung 19: Anteil der Struttypen in der OCT-Analyse nach 3 Monaten

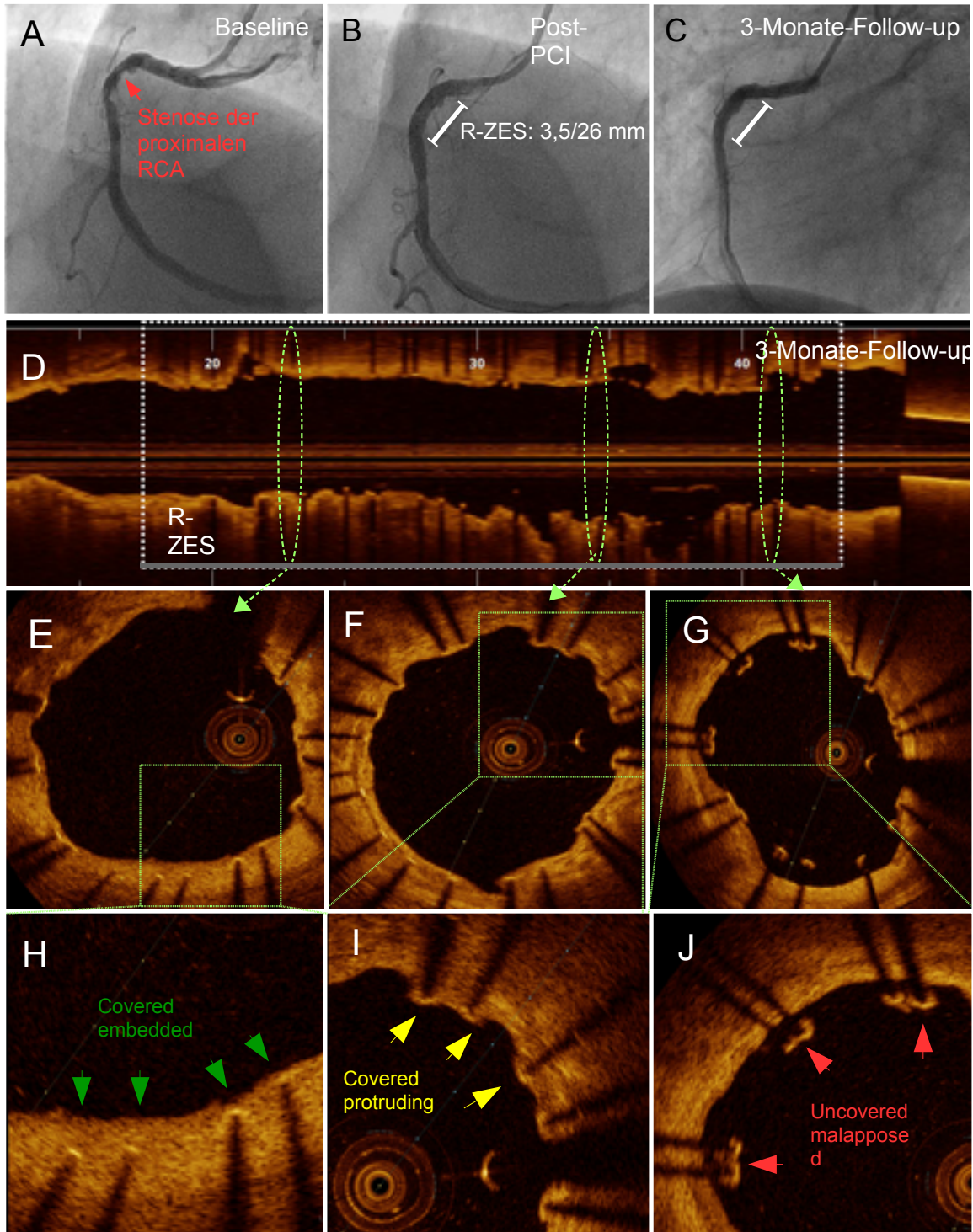


Abbildung 20: Angiographie- und OCT-Aufnahmen einer R-ZES-Implantation und des Follow-ups nach 3 Monaten.

A: Baseline-Angiographie mit signifikanter Stenose der proximalen RCA (roter Pfeil).
 B: Angiographie nach der PCI mit Implantation eines R-ZES (Endeavor Resolute, 3,5/26 mm) (weiße Markierung). C: Follow-up-Angiographie nach 3 Monaten. D: Zugehöriger OCT-Längsschnitt des Stentbereichs. E, F & G: OCT-Querschnitte der grün-markierten Bereiche in D. H, I & J: Vergrößerungen der in E, F und G grün-markierten Bereiche. Covered embedded Struts (grüne Pfeile), covered protruding Struts (gelbe Pfeile), uncovered malapposed Struts (rote Pfeile).

5 Diskussion

Diese retrospektive Registerstudie, die im Rahmen des ALSTER-OCT-Registers stattfand, verglich erstmals die Einheilung des R-ZES mit der intrakoronaren OCT nach 3, 6 und 9 Monaten in einem Patientenkollektiv mit vergleichbaren Patientencharakteristika. Die Einheilung des R-ZES mit der OCT wurde bereits in anderen Studien nach 3, 6 oder 9 Monaten beurteilt. Diese Studien unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihrer Einschlusskriterien und der verwendeten Messverfahren, wodurch die Ergebnisse nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind, um das Einheilverhalten des R-ZES im zeitlichen Verlauf zu beurteilen.

Die Kenntnis über den zeitlichen Verlauf der vaskulären Einheilung von DES ist von Bedeutung, da eine verzögerte Endothelialisierung und eine Malapposition der Stentstruts mit einem erhöhten Risiko für Stentthrombosen korreliert (Finn et al., 2007; Guagliumi et al., 2012). Um die Suppression einer neointimalen Hyperplasie und damit die Effektivität eines DES zu beurteilen, spielt der Parameter der neointimalen Dicke eine zentrale Rolle. In der aktuellen Studie fand anhand dieser quantitativen Parameter, gemessen mit der OCT, eine Beurteilung der Einheilung des R-ZES im zeitlichen Verlauf statt.

5.1 Diskussion der Patientencharakteristika

Durch den Einschluss des Registers von Patienten mit komplexen Läsionen, konnten Ergebnisse erlangt werden, die repräsentativ für den alltäglichen Gebrauch von DES sind. Der Großteil der bisherigen OCT-Studien zur Einheilung des R-ZES hatte weitaus restriktivere Einschlusskriterien (S. Kim et al., 2013; Karjalainen et al., 2015).

5.1.1 Einfluss der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen

Der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 betrug in der aktuellen Studie 26,1 %. Mehrere klinische Studien zeigten bei Patienten mit Diabetes mellitus ein schlechteres Outcome nach einer Stentimplantation als bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Auch konnte ein Zusammenhang zwischen dieser Erkrankung und einem

erhöhten Auftreten von ST aufgezeigt werden (Iakovou et al., 2005; Kumar et al., 2007; Machecourt et al., 2007; Park et al., 2014). Der Vorteil, den die Verwendung von DES der zweiten Generation gegenüber der Verwendung von DES der ersten Generation erbrachte, scheint bei Patienten mit Diabetes mellitus nicht so eindeutig zu sein, wie bei Patienten ohne Diabetes mellitus (Stone et al., 2011; Bangalore et al., 2012b; Jeong et al., 2013).

Iwasaki et al. (2014) berichteten in einer OCT-Studie, die den EES nach 9 Monaten untersuchte, von einer ähnlichen Dicke der Neointima bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Es zeigte sich jedoch eine ungleichmäßigere Suppression der Neointima bei Diabetikern. Tanaka et al. (2010), die den SES untersuchten und Tian et al. (2014), die unterschiedliche DES untersuchten, beobachteten mittels OCT bei Patienten mit Diabetes mellitus wiederum eine dickere Neointima (Tanaka et al. (2010): 106,8 μm vs. 83,5 μm , $p < 0,0001$; Tian et al. (2014): 177,19 \pm 165,36 μm vs. 166,76 \pm 132,38 μm , $p < 0,001$). Sie lieferten damit Hinweise, dass eine verminderte neointimale Suppression möglicherweise in einem Zusammenhang mit Diabetes mellitus als Begleiterkrankung stehen könnte.

Bezüglich eines Zusammenhangs zwischen dem Grad der Strutbedeckung und Diabetes mellitus waren die Ergebnisse der OCT-Studien inkonsistent. Tanaka et al. (2010) beschrieben einen kleineren, Iwasaki et al. (2014) einen ähnlich großen und Ishigami et al. (2009), die ebenfalls den SES untersuchten, einen größeren Anteil unbedeckter Struts bei Patienten mit Diabetes gegenüber Patienten ohne Diabetes.

In einer gepoolten Analyse des RESOLUTE-Programms (Silber et al., 2013) konnte gezeigt werden, dass bei der Verwendung des R-ZES nur für Diabetiker mit Insulinsubstitution ein erhöhtes TVR-Risiko besteht. Bezüglich der ST-Rate zeigten sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.

Der Anteil der Patienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung betrug in der aktuellen Studie 71,7 %. Van Werkum et al. (2009) berichteten in einer großen Registerstudie mit DES und BMS, dass eine Mehrgefäßerkrankung einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von ST darstellt; sowohl für Patienten mit stabiler Angina pectoris (Odds-Ratio [OR] 3,30 [1,30 - 8,40]; $p = 0,012$) als auch für Patienten mit ACS (OR 1,63 [1,04 - 2,56]; $p = 0,033$). Machecourt et al. (2007) zeigten mittels

einer univariaten Analyse einer großen Registerstudie ebenfalls ein erhöhtes ST-Risiko für Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung nach einer SES-Implantation (3,9 vs. 1,7 %; $p = 0,005$).

Eine herabgesetzte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zum Zeitpunkt der Indexprozedur scheint ebenso ein erhöhtes Risiko für ST darzustellen (Iakovou et al., 2005; Machecourt et al., 2007). De la Torre-Hernández et al. (2008) berichteten von einer erhöhten Mortalitätsrate nach einer DES-Implantation ab einer LVEF < 45 %. Die durchschnittliche LVEF des vorliegenden Patientenkollektivs lag mit $51,5 \pm 1,0$ % oberhalb dieser Grenze.

Auch die Stentlänge stellte einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von ST dar (Machecourt et al., 2007; de la Torre-Hernández et al., 2008).

5.1.2 Einfluss der klinischen Präsentation zum Zeitpunkt der Indexprozedur

Der Anteil der Patienten, die zur Indexprozedur ein ACS präsentierten, betrug in der aktuellen Studie 86,9 % des gesamten Patientenkollektivs; 6,5 % davon hatten einen ST-Hebungsinfarkt. Klinische Studien zeigten, dass Patienten mit ACS im Vergleich zu Patienten mit stabiler Angina pectoris nach einer Stentimplantation eine höhere Mortalitätsrate und ein mehrfach erhöhtes Risiko für ST haben (de la Torre-Hernández et al., 2008; Nakazawa et al., 2008; Planer et al., 2011; Alcock et al., 2013). In einer Autopsiestudie zu DES der ersten Generation wurde in Läsionen mit akutem MI, verglichen mit Patienten mit stabilem Koronarsyndrom, eine erhöhte Prävalenz für unbedeckte Struts, Fibrinablagerungen und Entzündungsinfiltrate beobachtet (Nakazawa et al., 2008).

Die Verwendung von DES der ersten Generation anstelle von BMS bei Patienten mit ACS erbrachte zunächst kontroverse Ergebnisse, insbesondere bezüglich der Sicherheitsparameter. Leibundgut et al. (2009) beschrieben eine höhere LST-Rate bei Patienten mit STEMI vs. stabiler Angina pectoris. Die Unterschiede waren bei Patienten mit DES stärker ausgeprägt als bei Patienten mit BMS. Die HORIZONS-AMI-Studie verfolgte 3006 Patienten nach einer PES- oder BMS-Implantation, bei denen zur Indexprozedur ein STEMI bestanden hatte. Diese Studie ergab eine signifikante

Abnahme der angiographisch gemessenen Restenoserate und der Revaskularisierungsrate für PES 12 Monate nach der PCI im Vergleich zu BMS. Bezüglich der Sicherheitsparameter (Tod, Myokardinfarkt, Apoplex oder ST) zeigten sich keine Unterschiede (Stone et al., 2009).

Mit der Verwendung von DES der zweiten Generation zeigten sich jedoch durchgehend bessere Ergebnisse als mit DES der ersten Generation: Planer et al. (2011) ermittelten einen Vorteil (Reduktion der Todes-, MI-, ST- und TLR- Rate) bei der Verwendung von DES der zweiten Generation im Vergleich zu DES der ersten Generation sowohl für Patienten mit ACS als auch für Patienten ohne ACS. Machado et al. (2014) zeigten ebenfalls eine signifikante Reduktion von LST für DES der zweiten Generation. Eine Studie des RESOLUTE-Programms ergab bei der Verwendung des R-ZES in Patienten mit ACS nach 2 Jahren kein erhöhtes Risiko für LST oder klinische Ereignisse gegenüber Patienten mit stabiler Angina pectoris (Widimsky et al., 2013).

In einer OCT-Studie zur Strutbedeckung verschiedener DES (n=47; PES, SES, EES, BES) wurde bei Patienten mit STEMI von einer höheren Anzahl unbedeckter ($26,8 \pm 20,8$ vs $6,2 \pm 7,5$; $p = 0,001$) und malappositionierter Struts pro Läsion ($2 [0 - 13]$ vs $0 [0 - 5]$; $p = 0,001$ [Median (Interquartilsabstand, IQR)]) berichtet, als bei Patienten mit instabiler oder stabiler Angina pectoris (Gonzalo et al., 2009).

Die APICE-OCT-Studie ergab einen geringen Anteil unbedeckter (R-ZES 7,07 % [3,22; 10,92] vs. EES 6,42 % [3,27; 9,57]; $p = 0,80$) und malappositionierter (R-ZES 1,1 % [0,52; 1,68] vs. EES 2,27 % [0,61; 3,93]; $p = 0,19$) Struts in einem Patientenkollektiv mit ACS 6 Monate nach der PCI. Es wurde kein signifikanter Unterschied gefunden bezüglich des Anteils unbedeckter Struts bei Patienten mit STEMI im Vergleich zu Patienten mit NSTEMI/Troponin-negativem ACS (Chieffo et al., 2014).

In der OCTAMI-Studie, in welcher nach 6 Monaten der E-ZES und der BMS des gleichen Typs (Driver) in einem Patientenkollektiv mit ST-Hebungsinfarkt untersucht wurde, wurde ebenfalls von einem geringen und in beiden Gruppen vergleichbaren Anteil unbedeckter und malappositionierter Struts berichtet (Guagliumi et al., 2010b).

5.1.3 Einfluss der Läsionsmerkmale

In der vorliegenden Studie war bei 9 Läsionen (17,3 %) ein chronischer

Koronarverschluss (CTO) vorhanden. Heeger et al. (2016) zeigten in einer OCT-Studie, die ebenfalls im Rahmen des ALSTER-Registers stattfand, dass bei Patienten nach einer CTO-Revaskularisierung eine verzögerte Endothelialisierung des DES und eine höhere Malappositions-Rate der Struts beobachtet werden kann. Der Anteil unbedeckter Struts pro Patient betrug in der Gruppe mit CTO $31,1 \pm 21,9$ % vs. $10,4 \pm 10,4$ % in der Gruppe ohne CTO ($p < 0,001$). Der Anteil malappositionierter Struts betrug in der Gruppe mit CTO $10,9 \pm 10,3$ % vs. $2,9 \pm 2,6$ % in der Gruppe ohne CTO ($p < 0,001$). Zudem zeigte sich eine dünnere Strutbedeckung in der Gruppe mit CTO ($92,0 \pm 61,2$ % vs. $109,3 \pm 39,2$ %) ($p = 0,033$).

Auch Matsumoto et al. (2007), die den SES mittels OCT nach 6 Monaten untersuchten, berichteten von einem höheren Anteil malappositionierter Struts in Läsionen nach einer CTO-Revaskularisierung als in Läsionen ohne CTO (2,6 % vs. 0,8 %) ($p < 0,0001$).

Bei einem Viertel der Patienten (25,5 %) der vorliegenden Studie wurden überlappende Stents implantiert. Überlappende Segmente waren im Tiermodell bei DES der ersten Generation mit einer verzögerten Einheilung assoziiert. Es zeigte sich eine unvollständigere Endothelialisierung, mehr Fibrinablagerungen und mehr Entzündungszellen (Finn, 2005). Matsumoto et al. (2007) zeigte in einer OCT-Studie mit SES der ersten Generation zudem einen signifikant größeren Anteil malappositionierter Struts in überlappenden Segmenten (8,0 % vs. 0,8 %; $p < 0,0001$) als in nicht-überlappenden Segmenten. Laut zwei angiographischen Studien zu DES der ersten Generation waren überlappende Bereiche zudem mit einer stärkeren Einengung des Gefäßlumens assoziiert (Kereiakes et al., 2006; Räber et al., 2010).

In der ODESSA-Studie, einer OCT-Studie zur Einheilung überlappender DES der ersten und zweiten Generation (ZES, SES, PES) und BMS, wurde von einer sehr heterogenen vaskulären Reaktion auf die Stentimplantation berichtet. Es zeigte sich kein Unterschied im Anteil unbedeckter und malappositionierter Struts in überlappenden vs. nicht-überlappenden Segmenten. Es wurde jedoch ebenfalls von einer eher überschießenden neointimalen Hyperplasie im Bereich der Überlappungen berichtet (Guagliumi et al., 2010a).

Ergebnisse der gepoolten Analyse der OCT-Daten der LEADERS- und RESOLUTE-All-comers-Studie, die SES, BES, EES und R-ZES untersuchten, zeigten ebenfalls, dass

die Hemmung der Endothelialisierung in überlappenden Segmenten ausgesprochen heterogen ist. Tendenziell zeigte sich hier eine verzögerte Endothelialisierung und eine dünnere Strutbedeckung in den überlappenden Segmenten. Allerdings wurden auch Bereiche mit Überlappungen und einer gesteigerten neointimalen Hyperplasie beobachtet (Gutiérrez-Chico et al., 2013).

(Guagliumi et al. (2011) verglichen im Rahmen der LongOCT-Studie überlappende mit nicht-überlappenden Segmenten des R-ZES (n = 21) und berichteten von keinen Unterschieden bezüglich der Dicke der Neointima und dem Anteil unbedeckter Struts. In den nicht-überlappenden Segmenten fand sich jedoch paradoxerweise ein höherer Anteil malappositionierter Struts ($3,78 \pm 7,09$ % vs. $2,01 \pm 4,19$ %; $p < 0,017$) als in den überlappenden Segmenten.

Farooq et al. (2013) untersuchten den R-ZES bezüglich überlappender Segmente anhand von Daten des RESOLUTE-Programms (n = 5.130 Patienten) und stellten weder angiographisch, noch anhand klinischer Endpunkte Unterschiede bei der Einheilung in überlappenden gegenüber nicht-überlappenden Segmenten fest.

Die Einheilung neuerer überlappender DES scheint somit sehr heterogen zu sein. Ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse der aktuellen OCT-Analyse lässt sich daher schwer feststellen.

In der vorliegenden Studie hatten 21,2 % der Patienten eine Bifurkationsläsion. Für Bifurkationsläsionen wurde ein erhöhtes Risiko für Restenosen und ST identifiziert (Iakovou et al., 2005; van Werkum et al., 2009; Kyono et al., 2010). Es wurden OCT-Studien durchgeführt, die die Bedeckung der Struts im Bereich der Bifurkation beurteilten. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf die Bedeckung der flotierenden Struts in den Ostien der Gefäßabgänge gelegt und ein variables Muster der Gefäßreaktion jeweils abhängig von der unterschiedlichen Stentplattform (des DES) beobachtet (Kyono et al., 2010). In der aktuellen Studie wurden Bifurkationsläsionen in die OCT-Analyse eingeschlossen; die Querschnitte, auf denen die Ostien der Gefäßabgänge abgebildet waren, wurden jedoch nicht ausgewertet.

5.2 Diskussion der Ergebnisse der OCT-Analyse

5.2.1 Strutbedeckung und Malapposition im zeitlichen Verlauf

In der vorliegenden Studie betrug der Anteil der unbedeckten Struts pro Läsion nach 3 Monaten $22,1 \pm 4,2$ %, nach 6 Monaten $13,6 \pm 5,0$ % und nach 9 Monaten $7,59 \pm 3,5$ %. Der Anteil der malappositionierten Struts pro Läsion betrug nach 3 Monaten $5,0 \pm 1,3$ %, nach 6 Monaten $3,3 \pm 1,5$ % und nach 9 Monaten $1,1 \pm 0,4$ %. Es zeigt sich eine tendenzielle Abnahme der unbedeckten und malappositionierten Struts im zeitlichen Verlauf, die jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

5.2.1.1 Vergleich der Daten im Rahmen des ALSTER-OCT-Registers

Die Daten der aktuellen Arbeit wurden im Rahmen des ALSTER-OCT-Registers mit einem mit Sirolimus beschichteten Stent mit biologisch abbaubarem Polymer (O-SES, Osiro, Biotronik AG, Bülach, Schweiz) verglichen. Der O-SES setzt 80 % seines Medikaments über einen Zeitraum von 3 Monaten frei. Das aktive Polymer wird innerhalb von 12 - 24 Monaten vollständig abgebaut (Tittelbach und Diener, 2011).

Beide Gruppen zeigten ein vergleichbares Patientenkollektiv und vergleichbare Läsionsmerkmale; Prozedur und Auswertung wurden jeweils im Herzkatheterlabor der Asklepios Klinik St. Georg durchgeführt. Unterschiede im Studiendesign oder prozedurale Unterschiede sind somit weitestgehend ausgeschlossen (Heeger, 2017).

Im hierzu veröffentlichten Paper (Heeger, 2017) wurden die Ergebnisse der OCT-Auswertung partiell anhand des Medians anstelle des Mittelwertes dargestellt, woraus sich entsprechende Abweichungen von den Werten der aktuellen Arbeit ergeben. Der Anteil der *uncovered apposed* Struts (Median [IQR]) von R-ZES und O-SES beträgt hier nach 3 Monaten 9,9 % (1,4; 28,8) vs. 4,5 % (3,7; 7,7) ($p = 0,63$), nach 6 Monaten 5,0 % (1,9; 17) vs. 1,4 % (0,4; 8,5) ($p = 0,07$) und nach 9 Monaten 2,0 % (0,7; 9,9) vs. 0,6 % (0,1; 2,9) ($p = 0,19$). Der Anteil der malappositionierten Struts (Median [IQR]) von R-ZES und O-SES beträgt nach 3 Monaten 1,4 % (0; 9,9) vs. 2,7 % (0; 3,7) ($p = 0,98$), nach 6 Monaten 0,6 % (0,1; 7,8) vs. 1,9 % (0,2; 6,5) ($p = 0,63$) und nach 9 Monaten 0,8 % (0; 2,2) vs. 0,0 % (0; 3) ($p = 0,07$) (Heeger, 2017).

Der Anteil der *uncovered apposed* Struts ist in der Gruppe des O-SES zu allen Zeitpunkten etwas kleiner, als in der Gruppe des R-ZES. Hingegen ist der Anteil der

malappositionierten Struts nach 3 und 6 Monaten in der Gruppe des R-ZES etwas kleiner, als in der Gruppe des O-SES. Beide Beobachtungen erreichen keine statistische Signifikanz. Die Endothelialisierung, gemessen anhand des Anteils der *uncovered apposed* und der malappositionierten Struts, ist für beide Stents folglich als gleichwertig zu betrachten.

5.2.1.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen OCT-Studien zum R-ZES

Der Anteil der unbedeckten Struts des R-ZES in verschiedenen anderen OCT-Studien betrug nach 3 Monaten $6,2 \pm 6,9$ % (S. Kim et al., 2013), $8,9 \pm 6,9$ % (Karjalainen et al., 2015) und $3,2 \pm 1,9$ % (Hashikata et al., 2016), nach 6 Monaten 7,38 % (IQR: 3,06 - 12,72) (Guagliumi et al., 2011) und 7,07 % (3,22; 10,92) (Chieffo et al., 2014) sowie nach 9 Monaten $3,30 \pm 4,3$ % (J.-S. Kim et al.; 2012a) bzw. $4,4 \pm 4,8$ % (J.-S. Kim et al.; 2012b). Gutierrez-Chico et al. (2011) berichteten in der OCT-Teilstudie der RESOLUTE-All-comers-Studie nach 13 Monaten von 7,4 % unbedeckten Struts insgesamt.

Der Anteil der malappositionierten Struts des R-ZES in verschiedenen OCT-Studien lag nach 3 Monaten bei $0,7 \pm 2,2$ % (S. Kim et al.; 2013), $4,3 \pm 9,5$ % (Karjalainen et al.; 2015) und $3,1 \pm 2,2$ % (Hashikata et al., 2016), nach 6 Monaten bei 1,47 % (IQR: 0,32 - 4,23) (Guagliumi et al.; 2011) und 1,4 % (Chieffo et al.; 2014) sowie nach 9 Monaten bei $0,7 \pm 3,0$ % (J.-S. Kim et al., 2012a) und $0,1 \pm 0,4$ % (J.-S. Kim et al.; 2012b). Laut Gutierrez-Chico et al. (2011) betrug der Anteil der malappositionierten Struts nach 13 Monaten insgesamt 1,8 %.

Die Ergebnisse der oben genannten Autoren zeigen im Vergleich miteinander ebenfalls tendenziell eine Abnahme des Anteils der unbedeckten und malappositionierten Struts im zeitlichen Verlauf. Auch in Studien, die serielle OCT-Analysen (zum Teil zu anderen DES) durchführten, konnte eine Abnahme der unbedeckten Struts im zeitlichen Verlauf festgestellt werden (B.-K. Kim et al., 2013; S.-J. Kim et al., 2013; Hashikata et al., 2016). Dies deckt sich mit den Beobachtungen der aktuellen Arbeit.

Der Anteil der unbedeckten und malappositionierten Struts ist in der vorliegenden Studie, verglichen mit den Ergebnissen der oben genannten Autoren, tendenziell größer. Der Unterschied ist bezüglich des Anteils der unbedeckten Struts besonders ausgeprägt. Die Gründe hierfür könnten in Unterschieden hinsichtlich der Kategorisierung der

Strutbedeckung und in Unterschieden im Messverfahren liegen. Auch können unterschiedliche Patienten- und Läsionseigenschaften eine Rolle spielen. Dies wird im Folgenden im Detail diskutiert.

Der Vergleich unterschiedlicher OCT-Studien zur Einheilung von Stents gestaltet sich oftmals problematisch, da keine einheitlichen Definitionen der Kategorien zur Einteilung der Strutbedeckung existieren. In der vorliegenden Studie wurden in der Kategorie „unbedeckte Struts“ die Struts der Kategorien *uncovered apposed* und *uncovered malapposed* zusammengefasst. Da die Funktion einer Gewebebedeckung von malappositionierten Struts nicht gut verstanden ist, wurden alle malappositionierten Struts als unbedeckt gewertet (Tada et al., 2014). In der Gruppe der *uncovered malapposed* Struts befinden sich somit alle Struts, die malappositioniert sind, unabhängig von ihrer Bedeckung. Die in der vorliegenden Studie verwendete Kategorie *uncovered malapposed* lässt sich daher mit der Kategorie „malappositioniert“, die andere Autoren oftmals angeben (Karjalainen et al., 2015; Hashikata et al., 2016), vergleichen.

Häufig werden in anderen Studien die Kategorien unbedeckt und malappositioniert separat genannt. Ob in der Gruppe der unbedeckten Struts in den Studien anderer Autoren der Anteil der malappositionierten Struts mit eingeschlossen ist, ist oft nicht angegeben (Gutierrez-Chico et al., 2011; Karjalainen et al., 2015; Hashikata et al., 2016). Der Anteil der unbedeckten Struts anderer Studien könnte somit nach der hier verwendeten Definition deutlich größer sein.

Des Weiteren gibt es Unterschiede bei der Definition der Malapposition. In der aktuellen Studie wurden alle Struts, die nicht ersichtlich der Gefäßwand anlagen, als malappositioniert definiert. Andere Autoren definierten einen Strut oftmals nur dann als malappositioniert, wenn der Abstand zur luminalen Begrenzung der Gefäßwand größer war als die Summe aus Strutdicke, Polymerdicke und häufig einem Kompensationsfaktor für die Korrektur des Bloomings sowie der Einberechnung der axialen Auflösungsgrenze von 10 bis 20 μm . Die Messung des Abstands zur luminalen Begrenzung der Gefäßwand erfolgte i. d. R. von der endoluminalen Oberfläche des Struts (Gaugliumi et al., 2011; S. Kim et al., 2013; Karjalainen et al., 2015).

Die einzigen ähnlichen Ergebnisse zeigten sich in der OCT-Teilstudie der RESOLUTE-All-comers-Studie. In dieser Teilstudie wurde die OCT-Untersuchung 13 Monate nach der PCI durchgeführt (Anteil der unbedeckten Struts: ALSTER-OCT $7,59 \pm 3,5$ % vs. RESOLUTE-All-comers 7,4 %; Anteil der malappositionierten Struts: ALSTER-OCT $1,1 \pm 0,4$ % vs. RESOLUTE-All-comers 1,8 %). Die RESOLUTE-All-comers-Studie war eine prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich von R-ZES und EES. Die Einschlusskriterien folgten, wie in der aktuellen Studie, einem „All-comers“-Design. Dennoch zeigten sich auch hier Unterschiede im Patientenkollektiv, insbesondere bezüglich des Anteils der Patienten mit Diabetes mellitus und der Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung. Die Risikofaktoren scheinen sich jedoch in etwa auszugleichen (9-Monatsgruppe ALSTER-OCT vs. RESOLUTE-All-comers: ACS: 75 % vs. 46,3 %, Diabetes mellitus: 0 % vs. 23,3 %; Mehrgefäßerkrankung: 50 % vs. 3,3 %; Bifurkationsläsionen: 37,5 % vs. 22,2 %; ostiale Läsionen: 12,5 % vs. 2,8 %). In beiden Studien gab es zudem Unterschiede im Messverfahren. In der RESOLUTE-All-comers-Studie wurde ein Strut als malappositioniert definiert, wenn er einen Abstand $> 97 \mu\text{m}$ von der Gefäßwand hatte. Die Einteilung der Struts erfolgte in die Kategorien „Apposition“ und „Bedeckung“. Ob malappositionierte Struts zu den unbedeckten Struts gezählt wurden, ist nicht angegeben (Gutierrez-Chico et al., 2011).

Im Vergleich zu S. Kim et al. (2013) ist in der aktuellen Studie der Anteil der unbedeckten Struts ($22,1 \pm 4,2$ % vs. $6,2 \pm 6,9$ %) nach 3 Monaten deutlich größer. Ebenso verhält es sich mit dem Anteil der malappositionierten Struts ($5,0 \pm 1,3$ % vs. $0,7 \pm 2,2$ %) und dem Anteil der Querschnitte mit ≥ 30 % unbedeckten Struts ($23,4 \pm 5,1$ % vs. $8,6 \pm 17,6$ %). Bei S. Kim et al. (2013) wurden keine ostialen Läsionen, Bifurkationen oder lange Läsionen, die überlappende Stents benötigten, eingeschlossen. Es waren nur Läsionen mit einem Durchmesser von 2,5 bis 3 mm zugelassen. Zudem waren Patienten mit einem akuten MI ausgeschlossen. Der Anteil der Patienten mit ACS war deutlich kleiner als in der vorliegenden Studie (15 % vs. 90 %). S. Kim et al. (2013) definierten einen Strut als malappositioniert, wenn er einen Abstand von der Gefäßwand $> 117 \mu\text{m}$ hatte. Der Anteil der malappositionierten Struts wurde in bedeckte und unbedeckte malappositionierte Struts unterteilt, so dass der Anteil der unbedeckten Struts bei S. Kim et al. (2013) nach der Definition der

vorliegenden Arbeit größer wäre. Des Weiteren führten S. Kim et al. (2013) eine Baseline-OCT-Analyse direkt nach der Stentimplantation durch. Bei 5 Patienten wurde auf der Grundlage dieser Ergebnisse eine Nachdilatation des Stents durchgeführt und der Anteil der malappositionierten Struts von $14,8 \pm 6,4$ % auf $0,8 \pm 0,8$ % reduziert, was den Anteil der malappositionierten Struts deutlich verringerte.

Im Vergleich zur HATTRICK-OCT-Studie von Karjalainen et al. (2015), die die Einheilung des R-ZES mit dem O-SES (Osiro, Biotronik AG, Bülach, Schweiz) bei Patienten ohne Diabetes mellitus mit ACS verglich, ist der Anteil der unbedeckten Struts des R-ZES in der vorliegenden Studie nach 3 Monaten ebenfalls deutlich größer ($22,1 \pm 4,2$ % vs. $8,9 \pm 6,9$ %). Der Anteil der malappositionierten Struts ist ähnlich ($5,0 \pm 1,3$ % vs. $4,3 \pm 9,5$ %). Die Einschlusskriterien der Patienten- und Läsionseigenschaften waren auch in der HATTRICK-OCT-Studie weitaus restriktiver als in der vorliegenden Studie. Bei Karjalainen et al. (2015) wurden keine ostialen Läsionen, Bifurkationen sowie keine Patienten mit Diabetes mellitus oder einer koronaren Mehrgefäßerkrankung eingeschlossen. Der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus lag in der aktuellen Studie in der 3-Monatsgruppe bei 32,3 %. Zudem war der Anteil der Patienten mit ACS auch hier sehr hoch (ALSTER-OCT: 90 % vs. HATTRICK-OCT: 100 %). Ein Strut wurde bei Karjalainen et al. (2015) als malappositioniert kategorisiert, wenn der Abstand zur Gefäßwand bei über 115 μm lag. Ob malappositionierte Struts zu den unbedeckten Struts gezählt wurden, ist nicht angegeben. Es könnte sich daher nach der in der vorliegenden Studie verwendeten Definition ein größerer Anteil unbedeckter Struts bei Karjalainen et al. (2015) ergeben.

Nach Hashikata et al. (2016), die die frühe Endothelialisierung des R-ZES nach 1, 2 und 3 Monaten untersuchten, ist der Unterschied des Anteils der unbedeckten Struts nach 3 Monaten im Vergleich zur vorliegenden Studie noch größer als in den beiden oben beschriebenen Studien (S. Kim et al., 2013 und Karjalainen et al., 2015) ($22,1 \pm 4,2$ % vs. $3,2 \pm 1,9$ %). Auch der Anteil der malappositionierten Struts ist in der aktuellen Studie größer ($5,0 \pm 1,3$ % vs. $3,1 \pm 2,2$ %). Gründe für diese Unterschiede könnten sein, dass in der Studie von Hashikata et al. (2016) keine Läsionen mit Bifurkationen, keine Läsionen mit CTO sowie keine Patienten mit STEMI eingeschlossen wurden. Der Anteil der Patienten mit CTO lag in der aktuellen Studie in der 3-Monatsgruppe bei 20 %

und der Anteil der Patienten mit STEMI bei 3,2 %. Der Anteil der Patienten mit ACS war hier ebenfalls deutlich größer (90 % vs. 29 %). Zudem hatten Hashikata et al. (2016) in ihrer Studie ein deutlich geringeres Patientenkollektiv (n = 7 vs. n = 31). Ein Strut wurde bei Hashikata et al. (2016) als malappositioniert definiert, wenn sein Abstand von der Gefäßwand größer als 97 µm war. Ob malappositionierte Struts zu den unbedeckten Struts gezählt wurden, ist nicht angegeben. Der Anteil der unbedeckten Struts könnte bei Hashikata et al. (2016) nach der Definition der vorliegenden Arbeit daher möglicherweise größer sein.

Guagliumi et al. (2011), die in der LongOCT-Studie die Einheilung des R-ZES und des E-ZES in langen Läsionen mit überlappenden Stents nach 6 Monaten verglichen, berichteten ebenfalls von einem niedrigeren Anteil unbedeckter Struts als in der aktuellen Studie (7,38 % [IQR: 3,06 - 12,72] vs. 13,6 ± 5,0 %). Der Anteil der Querschnitte mit ≥ 30 % unbedeckten Struts (LongOCT: 6,35 % [IQR: 0,00 - 16,9] vs. ALSTER-OCT: 17,9 ± 9,0 %) sowie der Anteil der malappositionierten Struts (LongOCT: 1,47 % (IQR: 0,32 - 4,23) vs. ALSTER-OCT: 3,3 ± 1,5 %) war ebenfalls niedriger. In die LongOCT-Studie wurden nur Patienten mit Läsionen > 20 mm eingeschlossen. Es wurde daher eine größere Anzahl an Stents pro Läsion verwendet als in der aktuellen Studie (2,5 Stents/Läsion vs. 1,2 Stents/Läsion). Ansonsten wurden jedoch keine ostialen Läsionen und keine Läsionen in Gefäßen mit einem Durchmesser ≤ 2,5 mm eingeschlossen. Patienten mit akutem MI gingen ebenfalls nicht in die Untersuchung ein. Der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus war in der Studien von Guagliumi et al. (2011) kleiner als in der 6-Monatsgruppe der aktuellen Studie (14 % vs. 28,6 %). Der Anteil der Patienten mit ACS ist in der LongOCT-Studie nicht angegeben. In der aktuellen Studie betrug er 85,7 %. Gaugliumi et al. (2011) definierten einen Strut als malappositioniert, wenn sein Abstand von der Gefäßwand größer war als die Summe aus der Dicke des Struts, der Dicke des Polymers und einem Kompensationsfaktor von 20 µm für die Korrektur des Strutbloomings. Die Anzahl der untersuchten Läsionen war in der vorliegenden Studie deutlich geringer (n = 9 vs. n = 21). In der LongOCT-Studie ist angegeben, dass sich in der Gruppe der unbedeckten Struts die Struts der Gruppe *uncovered apposed* und *uncovered malapposed* befinden. Es ist jedoch unklar, ob in diese Gruppe auch die bedeckten

malappositionierten Struts mit eingeschlossen wurden. Der Anteil der unbedeckten Struts könnte bei Gaugliumi et al. (2011) nach der Definition der vorliegenden Arbeit daher möglicherweise größer sein.

Chieffo et al. (2014), die in der APICE-OCT-Studie die Einheilung von R-ZES und EES in Patienten mit ACS 6 Monate nach der PCI untersuchten, berichteten ebenfalls von einem niedrigeren Anteil unbedeckter (7,9 % vs. $13,6 \pm 5,0$ %) und malappositionierter Struts (1,4 % vs. $3,3 \pm 1,5$ %) des R-ZES, im Vergleich zu den Ergebnissen der aktuellen Arbeit. Der Anteil der Patienten mit Bifurkationsläsionen, überlappenden Stents und Läsionen mit CTO ist bei Chieffo et al. (2014) nicht angegeben. Der Anteil der Patienten mit ACS lag in der 6-Monatsgruppe der aktuellen Studie bei 85,6 %. Der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus war hier größer als bei Chieffo et al. (2014) (28,6 % vs. 16,1 %). Die Autoren definierten einen Strut als malappositioniert, wenn er einen Abstand $> 97 \mu\text{m}$ (Dicke der Metallmaschen plus Dicke des Polymers) vom Gefäßlumen aufwies. Der Abstand wurde von der Mitte des Strutbloomings gemessen. Der Anteil der malappositionierten Struts wurde in bedeckte und unbedeckte malappositionierte Struts unterteilt, so dass der Anteil der unbedeckten Struts bei Chieffo et al. (2014) nach der Definition der vorliegenden Arbeit größer wäre.

J.-S. Kim et al. (2012a) gaben in der COVER-OCT-Studie, einer Studie, die die Einheilung des R-ZES und des EES nach 9 Monaten verglich, ebenfalls einen niedrigeren Anteil unbedeckter Struts an, als in der aktuellen Studie ermittelt wurde ($3,30 \pm 4,3$ % vs. $7,59 \pm 3,5$ %). Ebenso lag dort ein niedrigerer Anteil an Querschnitten mit ≥ 30 % unbedeckter Struts ($3,2 \pm 7,3$ % vs. $9,5 \pm 5,7$ %) vor. Der Anteil der malappositionierten Struts war in der COVER-OCT-Studie etwas niedriger ($0,7 \pm 3,0$ % vs. $1,1 \pm 0,4$ %). Auch hier könnten diese Unterschiede unter anderem durch die deutlich restriktiveren Einschlusskriterien der COVER-OCT-Studie begründet sein. Es wurden in diese Studie keine Patienten mit Bifurkationsläsionen und langen Läsionen, die überlappende Stents benötigten, eingeschlossen. Zudem wurden nur Patienten mit Läsionen in Gefäßen mit einem Durchmesser von 2,5 bis 3,5 mm zugelassen und keine Patienten eingeschlossen, die bereits einen DES bekommen hatten. Der Anteil der Patienten mit ACS war kleiner als in der 9-Monatsgruppe der vorliegenden Studie (45,5 % vs. 75 %). Der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus war hingegen größer

(36,4 % vs. 0 %). Die Anzahl der untersuchten Läsionen war deutlich größer als in der aktuellen Studie (n = 24 vs. n = 8). Zudem wurde bei J.-S. Kim et al. (2012a) eine Baseline-OCT-Analyse direkt nach der Stentimplantation durchgeführt. Der Anteil der malappositionierten Struts war direkt nach der Implantation allerdings bereits ähnlich niedrig wie nach 9 Monaten ($0,8 \pm 1,4$ % vs. $0,7 \pm 3,0$ %). Ein Strut wurde bei J.-S. Kim et al. (2012a) als malappositioniert definiert, wenn er einen Abstand von der Gefäßwand ≥ 117 μm hatte. Der Anteil der malappositionierten Struts wurde in bedeckte und unbedeckte malappositionierte Struts unterteilt, so dass der Anteil der unbedeckten Struts bei J.-S. Kim et al. (2012a) nach der Definition der vorliegenden Arbeit größer wäre.

J.-S. Kim et al. (2012b), die in einer weiteren Studie die Einheilung des R-ZES (n = 43) mit dem SES (n = 80) der ersten Generation nach 9 Monaten verglichen, berichteten ebenfalls von einem kleineren Anteil unbedeckter Struts des R-ZES als in der aktuellen Studie beobachtet wurde ($4,4 \pm 4,8$ % vs. $7,59 \pm 3,5$ %). Der Anteil der malappositionierten Struts war in der Studie von J.-S. Kim et al. (2012b) ebenfalls geringer ($0,1 \pm 0,4$ % vs. $1,1 \pm 0,4$ %). Ein möglicher Grund für diese Unterschiede könnten der Ausschluss von überlappenden Stents und Läsionen mit CTO aus der Studie von J.-S. Kim et al. (2012b) sein. Der Anteil der Patienten mit ACS war kleiner als in der 9-Monatsgruppe der aktuellen Studie (48,6 % vs. 75,0 %). Der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus war bei J.-S. Kim et al. (2012b) größer (37,1 % vs. 0 %). Die Anzahl der untersuchten Läsionen war in der vorliegenden Studie deutlich geringer (n = 9 vs. n = 43). J.-S. Kim et al. (2012b) definierten einen Strut mit einem Abstand von der Gefäßwand ≥ 110 μm als malappositioniert. Auch hier wurde der Anteil der malappositionierten Struts in bedeckte und unbedeckte malappositionierte Struts unterteilt, so dass der Anteil der unbedeckten Struts bei J.-S. Kim et al. (2012b) nach der Definition der vorliegenden Arbeit größer wäre.

Zusammenfassend lassen sich folgende Schlüsse ziehen: In der aktuellen Arbeit zeigt der R-ZES bereits nach 3 Monaten einen geringen Anteil unbedeckter und malappositionierter Struts. Dieser Anteil ist dennoch größer, als in den meisten OCT-Studien zum R-ZES. Der Unterschied der Ergebnisse bezüglich des Anteils unbedeckter Struts ist in der vorliegenden Studie größer, als der Unterschied bezüglich des Anteils

malappositionierter Struts, verglichen mit anderen OCT-Studien. Dies lässt darauf schließen, dass der größere Anteil unbedeckter Struts in der aktuellen Arbeit zumindest anteilig durch oben beschriebene Definitionsunterschiede zustande kommt.

Der im Vergleich zu den Ergebnissen anderer OCT-Studien eher große Anteil unbedeckter und malappositionierter Struts lässt sich möglicherweise zudem durch das „All-comers“-Patientenkollektiv mit ausschließlich komplexen Läsionen begründen. In Kapitel 5.1 wurde aufgezeigt, dass zahlreiche Begleiterkrankungen und Läsionsmerkmale eine verzögerte Einheilung eines Stents begünstigen können.

Eine Malapposition, oft auch als „Incomplete Stent Apposition (ISA)“ bezeichnet, kann außerdem auch durch ein Mismatch zwischen Stent- und Gefäßdurchmesser bedingt sein. Gründe hierfür können unter anderem ein schwankender Gefäßdurchmesser, die Wahl eines zu kleinen Stents oder eine inadäquate Stententfaltung darstellen (Attizzani et al., 2014). In diesem Fall bestünde eine Malapposition bereits zum Zeitpunkt der Stentimplantation. Da aufgrund des Studiendesigns in dieser Studie nach der Indexprozedur keine Baseline-OCT-Analyse erfolgte, konnten bereits potenziell bestehende Bereiche mit Malapposition nicht behoben werden, beispielsweise durch Nachdehnen des Stents, und somit nicht von Bereichen einer verzögerten Abheilung durch Gefäßremodeling unterschieden werden.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen sollten weitere, größer angelegte OCT-Studien zur Einheilung neuerer DES in komplexen Läsionen erfolgen, um die vorliegenden Ergebnisse zu verifizieren.

5.2.2 Wachstum der Neointima im zeitlichen Verlauf

Eine neointimale Hyperplasie entsteht durch die übermäßige Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen im Rahmen des Heilungsprozesses nach einer Verletzung der Gefäßwand, wie sie durch Stentimplantationen zustande kommt (Hoffmann et al., 1996; Inoue et al., 2011). Dadurch können In-Stent-Restenosen entstehen, die zu erneuten revascularisierenden Eingriffen und klinischen Ereignissen führen können. Zudem wird mit einer erhöhten Einengung des Gefäßlumens auch ein erhöhtes Risiko für ST assoziiert (Holmes et al., 2010; Smits et al., 2011). Um die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen zu supprimieren, wurden DES entwickelt (Hoffmann et al., 1996; Iqbal et al., 2013).

In dieser Arbeit wurde erstmals das Wachstum der Neointima des R-ZES im zeitlichen Verlauf von 3, 6 und 9 Monaten nach der PCI mittels OCT untersucht. Die Ergebnisse der aktuellen Arbeit zeigen eine gute Suppression der Neointima bis 6 Monate nach der Stentimplantation (durchschnittliche Dicke eines bedeckten Struts nach 3 Monaten $96,3 \pm 6,0 \mu\text{m}$ und nach 6 Monaten $92,2 \pm 11,5 \mu\text{m}$). Zwischen 6 und 9 Monaten kommt es jedoch zu einer signifikanten Zunahme der neointimalen Dicke auf $161,3 \pm 2,0 \mu\text{m}$. Ein Cut-Off-Wert für eine neointimale Hyperplasie existiert nicht. Diese Ergebnisse können jedoch auf eine neointimale Hyperplasie hinweisen und somit ein möglicherweise erhöhtes Risiko für In-Stent-Restenosen und ST aufzeigen.

5.2.2.1 Vergleich der Daten im Rahmen des ALSTER-OCT-Registers

Im Paper, das zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie veröffentlicht wurde, ist die neointimale Dicke anhand des Medians mit Interquartilsabstand angegeben. Sie beträgt demnach in der Gruppe des R-ZES nach 3 Monaten $90 \mu\text{m}$ (IQR: 70; 110), nach 6 Monaten $80 \mu\text{m}$ (IQR: 60; 120) und nach 9 Monaten $145 \mu\text{m}$ (IQR: 103; 233); $p = 0,002$. In der Gruppe des O-SES beträgt sie nach 3 Monaten $92,7 \mu\text{m}$ (IQR: 68; 101), nach 6 Monaten $100 \mu\text{m}$ (IQR: 85; 115) und nach 9 Monaten $91 \mu\text{m}$ (IQR: 81; 106); $p = 0,82$ (Heeger, 2017).

Der O-SES zeigt im Gegensatz zum R-ZES kein statistisch signifikantes Wachstum der neointimalen Dicke zwischen 3 und 9 Monaten. Die Dicke der Neointima des O-SES bleibt im zeitlichen Verlauf relativ konstant. Im Vergleich der Werte beider Stents nach 9 Monaten, ist er in der Gruppe des R-ZES zwar größer als in der Gruppe des O-SES ($145,0 \mu\text{m}$ [103, 233] vs. $91,0 \mu\text{m}$ [81, 106]), jedoch ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,07$). Auch nach 3 und 6 Monaten ist die neointimale Dicke in der Intergruppenanalyse nicht signifikant unterschiedlich (Heeger, 2017). Trotz der fehlenden Signifikanz in der Intergruppenanalyse nach 9 Monaten, scheint sich hier aufgrund der deutlich unterschiedlichen Werte beider Stents und der signifikanten Zunahme der Neointima des R-ZES im zeitlichen Verlauf, ein Vorteil des O-SES mit einer konstanteren Hemmung der Neointima darzustellen.

5.2.2.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen OCT-Studien zum R-ZES

Die Ergebnisse anderer OCT-Studien zum R-ZES zeigen eine Varianz des Wertes der

neointimalen Dicke nach 3, 6 und 9 Monaten (siehe unten). In Zusammenschau der Ergebnisse dieser OCT-Studien wurden jedoch zu späteren Zeitpunkten der Analyse höhere Werte der neointimalen Dicke detektiert, als zu früheren Zeitpunkten. Diese Beobachtung passt zu den Ergebnissen der aktuellen Studie. In keiner weiteren Studie erfolgte eine direkte Analyse des zeitlichen Verlaufs dieses Wertes für den R-ZES bis 9 Monate nach der PCI, sodass eine direkte Vergleichbarkeit der vorliegenden Ergebnisse mit anderen Studien nicht möglich ist.

In der aktuellen Arbeit betrug der durchschnittliche Wert für die Dicke der Strutbedeckung nach 3 Monaten $96,3 \pm 6,0 \mu\text{m}$. Andere Autoren geben für die Neointima des R-ZES nach 3 Monaten eine Dicke von $74 \pm 41 \mu\text{m}$ (S. Kim et al., 2013), $76,5 \pm 82,9 \mu\text{m}$ (Karjalainen et al., 2015) und $54,1 \pm 5,9 \mu\text{m}$ (Hashikata et al., 2016) an. Die gemessene Dicke der Strutbedeckung ist in der aktuellen Arbeit somit größer als in den oben genannten Studien. Gründe für die abweichenden Ergebnisse könnten in den beschriebenen unterschiedlichen Patienten- und Läsionseigenschaften und unterschiedlichen Messmethoden zu finden sein. Vor allem ein hoher Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus und überlappenden Stents könnte zu einer verminderten Suppression des neointimalen Wachstums und demnach zu einer größeren Dicke der neointimalen Bedeckung führen.

Die Dicke der Strutbedeckung nach 6 Monaten betrug in der aktuellen Arbeit $92,2 \pm 11,5 \mu\text{m}$. Dies ist etwas weniger als der in der LongOCT-Studie angegebene Wert von $110 \mu\text{m}$ (IQR: 70 - 150) (Guagliumi et al., 2011) und sehr ähnlich dem in der APICE-OCT-Studie angegebenen Wert von $87 \mu\text{m}$ [70, 104] (Chieffo et al., 2014).

Nach 9 Monaten betrug die neointimale Dicke in der aktuellen Arbeit $161,3 \pm 2,0 \mu\text{m}$. Dieser Wert ist größer, als der von J.-S. Kim et al. (2012a) in der Cover-OCT-Studie ermittelte Wert von $139 \pm 58 \mu\text{m}$ des R-ZES nach 9 Monaten. Hingegen entspricht er annähernd dem Ergebnis einer weiteren Studie von J.-S. Kim et al. (2012b), in der eine Dicke des R-ZES nach 9 Monaten von $166 \pm 73 \mu\text{m}$ angegeben ist.

In der OCT-Teilstudie der RESOLUTE-All-Comers-Studie wird eine Dicke der Neointima nach 13 Monaten von $116 \pm 99 \mu\text{m}$ angegeben (Gutierrez-Chico et al., 2011). Dies ist deutlich weniger als die Dicke der Neointima in der aktuellen Studie nach 9 Monaten.

Insgesamt lassen sich die Ergebnisse bezüglich des Wachstums der neointimalen Dicke der aktuellen Arbeit gut in die aktuelle Studienlage anderer Arbeiten einfügen.

5.2.3 Der R-ZES im Vergleich zu anderen DES in OCT-Studien

In der LongOCT-Studie (Guagliumi et al., 2011) wurde die vaskuläre Reaktion auf die unterschiedlichen Medikamenten-Freisetzungskinetiken des R-ZES und seines Vorgängermodells, des E-ZES, untersucht. Der R-ZES, der Zotarolimus langsam über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten freisetzt, zeigte 6 Monate nach der PCI eine effektivere neointimale Suppression als der E-ZES (110 μm [IQR: 70 - 150] vs. 310 μm [IQR: 270 - 420]; $p < 0,001$), der das Medikament innerhalb eines Zeitraums von ca. 2 Wochen freisetzt. Dafür zeigte der R-ZES einen größeren Anteil unbedeckter (7,38 % [IQR: 3,06 - 12,72] vs. 0,00 % [IQR: 0,00 - 0,00]; $p < 0,001$) und malappositionierter Struts (1,47 % [IQR: 0,32 - 4,23] vs. 0,00 % [IQR: 0,00 - 0,00]). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Waseda et al. (2011), die ebenfalls ZES unterschiedlicher Polymerbeschichtungen 8 bis 9 Monate nach der PCI mittels IVUS verglichen. Auch hier zeigte der R-ZES eine geringere neointimale Obstruktion und eine niedrigere TLR-Rate als E-ZES und Driver BMS, jedoch ebenso eine geringere neointimale Strutbedeckung. Tada et al. (2013) berichteten ebenfalls, dass der R-ZES nach 6 bis 8 Monaten bessere angiographisch gemessene antirestenotische Effekte zeigte, als der E-ZES. Es scheint folglich im Vergleich zum E-ZES eine Korrelation zwischen neointimaler Suppression und dem Biolinx-Polymer bzw. der Freisetzungskinetik des R-ZES zu bestehen. Trotz der geringeren Strutbedeckung des R-ZES war das klinische Sicherheitsprofil beider Stents gleichwertig.

In verschiedenen Studien wurde von einer gleichwertigen Hemmung der neointimalen Hyperplasie der beiden Zweitgenerations-DES (R-ZES und EES) berichtet; sowohl nach 3 Monaten (R-ZES $74 \pm 41 \mu\text{m}$ vs. EES $75 \pm 35 \mu\text{m}$; $p = 0,89$) (S. Kim et al., 2013), 6 Monaten (R-ZES $87 \mu\text{m}$ [70, 104] vs. EES $102 \mu\text{m}$ [82, 121]; $p = 0,27$) (Chieffo et al., 2014), 9 Monaten (R-ZES $139 \pm 58 \mu\text{m}$ vs. EES $124 \pm 42 \mu\text{m}$; $p = 0,32$) (J.-S. Kim et al., 2012a) als auch nach 13 Monaten (R-ZES $116 \pm 99 \mu\text{m}$ vs. EES $142 \pm 113 \mu\text{m}$; $p = 0,466$) (Gutierrez-Chico et al., 2011). Auch bezüglich des Anteils der Strutbedeckung sind beide DES vergleichbar. So betrug der Anteil unbedeckter Struts in

Studien für R-ZES und EES nach 3 Monaten $6,2 \pm 6,9$ % vs. $4,7 \pm 5,1$ % ($p = 0,62$) (S. Kim et al., 2013), nach 6 Monaten $7,07$ % ($3,22$; $10,92$) vs. $6,42$ % ($3,27$; $9,57$) ($p = 0,80$) (Chieffo et al., 2014), nach 9 Monaten $3,3 \pm 4,3$ % vs. $3,4 \pm 3,5$ % ($p = 0,51$) (J.-S. Kim et al., 2012a) und nach 13 Monaten $7,4$ % vs. $5,8$ % ($p = 0,38$) (Gutierrez-Chico et al., 2011).

Der SES der ersten Generation wies nach J.-S. Kim et al. (2012b) im Vergleich zum R-ZES eine geringere neointimale Dicke nach 9 Monaten auf (96 ± 63 μm vs. 166 ± 73 μm ; $p < 0,001$). Zudem hatte der SES einen signifikant größeren Anteil unbedeckter ($10,2 \pm 13,2$ % vs. $4,4 \pm 4,8$ %; $p < 0,05$) und malappositionierter Struts ($1,5 \pm 4,2$ % vs. $0,1 \pm 0,4$ % ; $p < 0,002$) als der R-ZES. Dieses Ergebnis passt bezüglich des Anteils unbedeckter und malappositionierter Struts zu den Ergebnissen anderer Autopsie- und OCT-Studien (B.-K. Kim et al., 2012; Otsuka et al., 2014), in denen gezeigt wurde, dass DES der ersten Generation im Vergleich zu DES der zweiten Generation eine verzögerte Endothelialisierung aufweisen. Bezüglich der Hemmung der neointimalen Hyperplasie zeigten diese Studien im Gegensatz zur Studie von J.-S. Kim et al. (2012b) jedoch keinen Unterschied zwischen den beiden DES-Generationen.

Im Vergleich zum O-SES der dritten Generation mit biologisch abbaubarem Polymer, zeigte sich nach 3 Monaten kein Unterschied bezüglich der neointimalen Dicke (R-ZES vs. O-SES: $76,5 \pm 82,9$ μm vs. $69,1 \pm 58,2$ μm ; $p = 0,15$). Für den O-SES ergab sich jedoch ein signifikant niedrigerer Anteil unbedeckter (R-ZES vs. O-SES: $8,9$ % vs. $3,9$ %; $p < 0,001$) und malappositionierter Struts (R-ZES vs. O-SES: $5,3$ % vs. $2,1$ %; $p < 0,001$) (Karjalainen et al., 2015).

5.3 Diskussion der Ergebnisse des klinischen Follow-ups

Nach 12 Monaten zeigte sich im untersuchten Patientenkollektiv eine MACE-Rate und eine TLF-Rate von $6,8$ % ($n = 3$), wovon alle Fälle auf eine ischämische-gesteuerte TLR ($6,8$ %; $n = 3$) zurückzuführen waren.

Die TVR-Rate lag bei $9,1$ % ($n = 4$). Diese Rate ist höher als in der Gruppe des O-SES im Rahmen des ALSTER-OCT-Registers (TVR-Rate des O-SES: 0 %). Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Möglicherweise zeigt sich hier ein Zusammenhang zwischen der höheren Revaskularisierungsrate und der signifikanten

Zunahme der neointimalen Dicke des R-ZES zwischen 6 und 9 Monaten. Die TLR-Rate beider Stents ist jedoch sehr ähnlich (O-SES: 9,4 %; n = 3) (Heeger, 2017).

Andere Studien mit vergleichbaren Einschlusskriterien zeigten nach 12 Monaten ähnliche TLF-Raten: RESOLUTE-All-comers: 8,2 % (Serruys et al., 2010) vs. TWENTE: 7,9 % (von Birgelen et al., 2012) vs. DUTCH-PEERS: 6 % (von Birgelen et al., 2014).

Im Patientenkollektiv der aktuellen Studie traten keine LST auf. In größer angelegten Studien zeigte der R-ZES sehr niedrige definitive LST-Raten: RESOLUTE-All-comers: 0,4 % (Serruys et al., 2010) vs. TWENTE: 0,4 % (von Birgelen et al., 2012) vs. DUTCH-PEERS: < 1 % (von Birgelen et al., 2014).

Klinische Ereignisse nach einer PCI treten in der Regel mit einer niedrigen Inzidenzrate auf (Silber et al., 2007; Yeh et al., 2017). Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sind die erhobenen Daten des klinischen Follow-ups des vorliegenden Registers daher nur eingeschränkt aussagekräftig. Die Ergebnisse ordnen sich dennoch gut in die aktuelle Datenlage großer randomisierter Studien ein.

5.4 Diskussion der erhobenen OCT-Parameter als Surrogat für klinische Ereignisse

Die Ergebnisse des klinischen Follow-ups der aktuellen Arbeit haben nur eine eingeschränkte Aussagekraft (vgl. Kapitel 5.3). Es lassen sich anhand dieser Arbeit daher keine wesentlichen Rückschlüsse über eine vorhandene Korrelation der gemessenen OCT-Parameter mit dem klinischen Outcome ziehen. Möglicherweise zeigt sich in der erhöhten Revaskularisierungsrate des R-ZES gegenüber dem O-SES ein Zusammenhang mit der mittels OCT gemessenen Entstehung einer neointimalen Hyperplasie zwischen 6 und 9 Monaten (Heeger, 2017).

Grundsätzlich kann diese Arbeit aufzeigen, dass es einheitlicher Messverfahren und einer einheitlichen Kategorisierung der Strutbedeckung bedarf, um die intrakoronare OCT als Surrogatparameter der Stenteinheilung zu etablieren. Eine Baseline-OCT-Analyse zur Indexprozedur wäre zudem sinnvoll, um eine spät entstandene Malapposition identifizieren zu können.

Eine eindeutige Korrelation zwischen den erhobenen OCT-Parametern und klinischen Ereignissen konnte bislang nur in einigen Studien dargestellt werden (Guagliumi et al., 2012; Jones et al., 2015; Taniwaki et al., 2016). Es bedarf weiterer Untersuchungen, um diese Korrelation zu validieren (Windecker et al., 2014; Byrne et al., 2015;) und die Verwendung der mit der OCT gemessenen Parameter als Surrogatparameter für ein klinisches Outcome zu ermöglichen. Da mit der OCT bereits minimale Unterschiede hinsichtlich der Einheilung von Stents detektiert werden können, könnten die Parameter dann bereits in kleinen Patientengruppen als Surrogatparameter für ein klinisches Outcome dienen. Dies wäre bei der Testung neuer Stents vor der Durchführung großer klinischer Studien hilfreich. Zum anderen könnte die Etablierung einer OCT-Analyse im Rahmen der Nachsorge nach einer PCI bei einzelnen Patienten mit erhöhtem Risikoprofil dabei helfen, das individuelle Risiko für klinische Ereignisse abzuschätzen und die Einnahmedauer der DAPT entsprechend anzupassen.

5.5 Limitationen

5.5.1 Limitationen aufgrund des Studiendesigns

Die aktuelle Arbeit ist eine retrospektive Registerstudie. Es fand keine Randomisierung der Patienten zu den einzelnen Follow-up-Gruppen statt. Der Zeitpunkt der OCT-Follow-up-Untersuchung wurde von dem Arzt, der die PCI durchführte, oder dem einweisenden Internisten festgelegt. Anhand des Vergleichs der Patientencharakteristika, Läsionsmerkmale und klinischen Präsentation zum Zeitpunkt der PCI konnte jedoch aufgezeigt werden, dass die einzelnen Gruppen bezüglich ihrer Risikofaktoren vergleichbar sind und - ausgenommen der positiven Familienanamnese - keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Dieser Risikofaktor war in der 3-Monatsgruppe seltener vertreten als in der 6- und 9-Monatsgruppe.

Die Studie wurde an nur einem Studienzentrum durchgeführt. Die OCT-Untersuchungen wurden von einer kleinen Anzahl erfahrener Spezialisten nach den aktuellen Standards durchgeführt. Unterschiede bei der Durchführung von Untersuchungen lassen sich innerhalb verschiedener Institutionen und auf internationaler Ebene daher nicht ausschließen. Zudem kann eine standortbezogene

Vorselektion der Patientenpopulation einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben. Dennoch zeigt die aktuelle Studie mit internationalen, multizentrischen, prospektiven, randomisierten OCT-Studien vergleichbare Ergebnisse.

Es wurde keine Kalkulation einer notwendigen Stichprobengröße durchgeführt. Da die Patientenzahl der Studie relativ klein war, ist die Teststärke der Studie möglicherweise eingeschränkt. Aufgrund der niedrigen Inzidenzraten, mit denen die Ereignisse des klinischen Follow-ups auftreten, ist insbesondere die Aussagekraft der Studie bezüglich der Ergebnisse des klinischen Follow-ups und einer Korrelation zwischen den Ergebnissen der OCT-Analyse und den klinischen Endpunkten des Follow-ups sehr eingeschränkt.

Auch die unterschiedlichen Patientenzahlen in den einzelnen Gruppen (3-Monatsgruppe: n = 31, 6-Monatsgruppe: n = 7, 9-Monatsgruppe: n = 8) mindert die Aussagekraft der Studie.

Es wurden nur Patienten mit komplexen Läsionen in die Studie eingeschlossen. Obwohl anzunehmen ist, dass bei einem Großteil der Patienten eines „Real-world“-Patientenkollektivs komplexe Läsionen vorkommen, fand hierdurch eine Vorselektion statt.

5.5.2 Limitationen der mit der intrakoronaren OCT gemessenen Strutbedeckung als Surrogatparameter für klinische Ereignisse

Es fand keine Baseline-OCT-Analyse direkt nach der Stentimplantation statt. Daher war es bei der OCT-Analyse nicht möglich, zwischen einer seit der Stentimplantation bestehenden Malapposition und einer später erworbenen Malapposition zu unterscheiden. Eine Malapposition bei der Stentimplantation kann beispielsweise aufgrund eines Missverhältnisses von Stent- und Gefäßgröße oder einer zu geringen Ausdehnung des Stents bei der Implantation zustande gekommen (Attizzani et al., 2014).

Die wichtige Limitation der OCT bei der Evaluation der Strutbedeckung ist zudem die begrenzte axiale räumliche Auflösung von ca. 10 bis 20 μm . Eine Strutbedeckung mit einer Dicke unterhalb des Auflösungsbereiches kann mit der OCT nicht detektiert werden. Zudem kann die Bedeckung nicht auf Zellebene begutachtet und daher nicht

zwischen Neointima oder anderem Gewebe, wie beispielsweise Fibrin oder thrombotischen Ablagerungen, unterschieden werden (Bezerra et al., 2009; Tearney et al., 2012). Die mit der OCT gemessene Strutbedeckung darf daher nicht automatisch mit einer Endothelialisierung des Stents gleichgesetzt werden. Um die Gewebereifung einer mit der OCT gemessenen Strutbedeckung besser differenzieren zu können, kann die Messung der Gray Scale Signal Intensity (GSI) hilfreich sein (Malle et al., 2013).

Die Korrelation der mit der OCT gemessenen Strutbedeckung mit histologischen Vergleichen wurde bislang im Tiermodell gezeigt (Prati et al., 2008; Suzuki et al., 2008; Murata et al., 2010). Autopsiestudien zur Validierung dieser Korrelation in menschlichen Koronararterien sind nicht vorhanden. Auch existiert nur eine begrenzte Anzahl an Studien, die eine Korrelation zwischen den erhobenen OCT-Parametern und klinischen Ereignissen aufzeigen (Guagliumi et al., 2012; Jones et al., 2015; Taniwaki et al., 2016).

5.6 Ausblick (Konsequenzen für den klinischen Alltag)

Der Resolute Integrity medikamentenfreisetzende Stent erhielt 2013 als erster DES eine CE-Kennzeichnung für eine einmonatige Dauer der DAPT. Die Entscheidung hierzu basierte auf Daten des klinischen RESOLUTE-Programms, anhand derer gezeigt werden konnte, dass Patienten, die die DAPT nach einem Monat oder später unterbrochen oder abgesetzt haben, kein erhöhtes Risiko einer ST aufwiesen (Medtronic, 2013; Silber et al., 2014). In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen der Präsenz malappositionierter und unbedeckter Struts in OCT-Analysen und dem Auftreten von späten und sehr späten Stentthrombosen existiert (Guagliumi et al., 2012; Jones et al., 2015; Taniwaki et al., 2016). Der notwendige Grad einer Strutbedeckung für ein sicheres Absetzen der DAPT ist jedoch nicht bekannt.

Zu einer vollständigen Strutbedeckung kam es bei dem Patientenkollektiv im untersuchten Zeitraum der vorliegenden Studie nicht. Nach 3 Monaten war jedoch der überwiegende Teil der Struts mit Neointima bedeckt. Die weitere Abnahme des Anteils der unbedeckten und malappositionierten Struts zwischen 3 und 9 Monaten war statistisch nicht signifikant. In diesem Zeitraum ist somit von einem vergleichbaren ST-

Risiko auszugehen. Die Ergebnisse stützen somit die Hypothese, dass eine Fortführung der DAPT nach 3 Monaten möglicherweise keinen weiteren Vorteil erbringt und diese nach 3 Monaten beendet werden könnte.

Der Anteil der unbedeckten Struts war in der aktuellen Arbeit zu allen untersuchten Zeitpunkten größer als in den meisten anderen OCT-Studien zum R-ZES (Karjalainen et al., 2015; Hashikata et al., 2016). Dies ist eventuell unter anderem durch das gewählte „All-comers“-Patientenkollektiv und den Einschluss ausschließlich komplexer Läsionen bedingt. Möglicherweise ergibt sich hieraus für dieses Patientenkollektiv ein erhöhtes Risiko für ST und Restenosen, das sich im klinischen Follow-up dieses Registers aufgrund der kleinen Patientenzahlen nicht abbildet.

Des Weiteren zeigte sich beim R-ZES im zeitlichen Verlauf eine signifikante Zunahme der neointimalen Dicke als Zeichen einer neointimalen Hyperplasie und eine höhere Revaskularisierungsrate (jedoch ohne statistische Signifikanz) als in der Gruppe des O-SES im klinischen Follow-up im Vergleich mit den Daten des ALSTER-OCT-Registers. Hieraus lassen sich für den R-ZES, im Vergleich zum O-SES, möglicherweise reduzierte antirestenotische Eigenschaften ableiten.

Eine Weiterentwicklung zukünftiger Koronarstents sollte demnach insbesondere auch bei Patienten mit komplexen Läsionen und Begleiterkrankungen eine schnellere Einheilung und eine bessere Supprimierung einer neointimalen Hyperplasie zum Ziel haben. Da DES aus drei Komponenten bestehen, kann jede einzelne Komponente einen Ansatzpunkt für eine Verbesserung darstellen. Bezüglich des antiproliferativen Medikamentes kann dies eine Veränderung der Art, der Dosierung und der Freisetzungskinetik des Medikaments sein. Eine späte Hypersensitivitätsreaktion kann sich sowohl gegen das Polymer als auch gegen die Stentplattform richten und hierdurch zu einer verzögerten Endothelialisierung und In-Stent-Restenosen führen (Joner et al., 2006; Dangas et al., 2010). Es sollten Stentplattformen mit möglichst dünnen Stentstruts und dennoch guter Stabilität zur Minimierung der Thrombogenität angestrebt werden (Stefanini et al., 2017). Wie in Kapitel 2.3.2.4 beschrieben, sind Stents mit bioresorbierbaren Polymeren, wie dem O-SES (Tittelbach und Diener, 2011) und polymerfreie Stents (Abizaid und Costa, 2010) entwickelt worden, um eine späte Hypersensitivitätsreaktion gegenüber dauerhaften Polymeren zu vermindern (Byrne et

al., 2009; Navarese et al., 2011). Eine neue Entwicklung sind des Weiteren vollständig bioresorbierbare Stents, bei denen nach der Resorption kein Fremdkörper im Organismus verbleibt und somit die ursprüngliche Physiologie des Herzkranzgefäßes erhalten bleiben soll (Katagiri et al., 2017). Ein möglicher Vorteil dieser Stentneuerungen gegenüber Stents mit dauerhaften Polymeren könnte sich in noch ausstehenden Langzeitergebnissen aktuell laufender Studien zeigen (von Birgelen et al., 2016a).

Aufgrund der kleinen Patientenzahl sind die vorliegenden Ergebnisse insgesamt als hypothesen-generierend anzusehen und sollten in größer angelegten Studien überprüft werden.

6 Zusammenfassung

Trotz der inzwischen niedrigen klinischen Ereignisraten bei der Verwendung neuerer medikamentenbeschichteter Koronarstents, besteht dennoch weiterhin ein Restrisiko für kardiale Komplikationen nach einer PCI. Das Ziel der vorliegenden Registerstudie war es, detaillierter Informationen über die vaskuläre Einheilung eines häufig verwendeten neueren DES zu erlangen und Verbesserungsmöglichkeiten für nachfolgende Stentgenerationen aufzudecken. Es erfolgte eine Analyse der vaskulären Einheilung des R-ZES mittels der optischen Kohärenztomographie anhand der Parameter „Strutbedeckung“, „Strutapposition“ und „Dicke der Neointima“ im zeitlichen Verlauf über 3, 6 und 9 Monate nach der PCI in einem „All-comers“-Patientenkollektiv mit komplexen Läsionen.

Nach 3 Monaten war bereits der Großteil der Stentmaschen mit Neointima bedeckt. Bis 9 Monate nach der PCI kam es zu einer weiteren Abnahme des Anteils der unbedeckten und malappositionierten Struts, die jedoch statistisch nicht signifikant war. Im Vergleich zu anderen OCT-Studien zum R-ZES war der Anteil der unbedeckten und malappositionierten Stentmaschen tendenziell größer. Dies könnte u.a. durch die Begleiterkrankungen und Läsionseigenschaften des Patientenkollektivs bedingt sein. Zwischen 6 und 9 Monaten zeigten sich Hinweise für die Entstehung einer neointimalen Hyperplasie. Im klinischen Follow-up zeigte sich eine höhere Revaskularisierungsrate (jedoch ohne statistische Signifikanz) als in der Gruppe des O-SES im Vergleich mit den Daten des ALSTER-OCT-Registers. Hieraus lassen sich für den R-ZES möglicherweise reduzierte antirestenotische Eigenschaften ableiten.

Eine Weiterentwicklung zukünftiger Koronarstents sollte demnach insbesondere auch bei Patienten mit komplexen Läsionen und Begleiterkrankungen eine schnellere Einheilung und eine bessere Supprimierung einer neointimalen Hyperplasie zum Ziel haben. Möglicherweise können Stents mit bioresorbierbaren Polymeren, wie dem O-SES, polymerfreie Stents und bioresorbierbare Stents in noch ausstehenden Langzeitstudien einen Vorteil diesbezüglich aufzeigen. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sind die Ergebnisse als hypothesen-generierend anzusehen und sollten in größer angelegten Studien überprüft werden.

Summary

Although nowadays clinical event rates are rare when using new-generation drug eluting stents, there remains a residual risk of cardiac complications after the PCI. The aim of the present registry was to obtain detailed information on the vascular healing of an often used new-generation DES and to detect possible improvements for subsequent stent generations. An analysis of the vascular healing of the R-ZES was made by optical coherence tomography using the parameters “strut coverage”, “strut apposition” and “neointimal thickness.” The analysis was made over time at 3, 6 and 9 month after the PCI in an all-comers patient collective with complex lesions.

After 3 months the major part of struts was covered with neointima. Until 9 months after the PCI there was a further decrease of uncovered and malapposed struts, however, this decrease was not statistically significant. Compared to other OCT studies on the R-ZES, in the present study the percentage of uncovered and malapposed struts tends to be larger. This may be due to co-existing diseases and lesion characteristics of the present patient collective. Between 6 and 9 months indications appeared for the formation of neointimal hyperplasia. The clinical follow-up showed a higher revascularization rate for the R-ZES than for the O-SES in comparison with the data of the ALSTER-OCT-registry. This may indicate reduced antirestenotic characteristics of the R-ZES.

The development of future coronary stents should therefore target faster healing and a more optimal suppression of neointimal hyperplasia, particularly for patients with complex lesions and co-existing diseases. Stents with bioabsorbable polymers, like the O-SES, polymer-free stents and bioresorbable stents could possibly show advantages in this respect in longterm studies that are still ongoing. Due to the small patient numbers, the outcomes derived from the present study should first and foremost be considered as hypothesis-generating, a further examination in larger studies is required.

7 Literaturverzeichnis

- Abizaid, A., Costa, J.R., 2010. New Drug-Eluting Stents: An Overview on Biodegradable and Polymer-Free Next-Generation Stent Systems. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 3, 384–393.
- Alcock, R.F., Yong, A.S.C., Ng, A.C.C., Chow, V., Cheruvu, C., Aliprandi-Costa, B., Lowe, H.C., Kritharides, L., Brieger, D.B., 2013. Acute coronary syndrome and stable coronary artery disease: Are they so different? Long-term outcomes in a contemporary PCI cohort. *Int. J. Cardiol.* 167, 1343–1346.
- Attizzani, G.F., Capodanno, D., Ohno, Y., Tamburino, C., 2014. Mechanisms, Pathophysiology, and Clinical Aspects of Incomplete Stent Apposition. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63, 1355–1367.
- Baber, U., Mehran, R., Sharma, S.K., Brar, S., Yu, J., Suh, J.-W., Kim, H.-S., Park, S.-J., Kastrati, A., de Waha, A., Krishnan, P., Moreno, P., Sweeny, J., Kim, M.C., Suleman, J., Pyo, R., Wiley, J., Kovacic, J., Kini, A.S., Dangas, G.D., 2011. Impact of the Everolimus-Eluting Stent on Stent Thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 1569–1577.
- Baber, U., Mehran, R., Giustino, G., Cohen, D.J., Henry, T.D., Sartori, S., Ariti, C., Litherland, C., Dangas, G., Gibson, C.M., Krucoff, M.W., Moliterno, D.J., Kirtane, A.J., Stone, G.W., Colombo, A., Chieffo, A., Kini, A.S., Witzenbichler, B., Weisz, G., Steg, P.G., Pocock, S., 2016. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 67, 2224–2234.
- Banerjee, S., 2013. The Resolute™ Integrity Zotarolimus-Eluting Stent in Coronary Artery Disease: A Review. *Cardiol. Ther.* 2, 17–25.
- Bangalore, S., Kumar, S., Fusaro, M., Amoroso, N., Attubato, M.J., Feit, F., Bhatt, D.L., Slater, J., 2012a. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 125, 2873–91.
- Bangalore, S., Kumar, S., Fusaro, M., Amoroso, N., Kirtane, A.J., Byrne, R.A., Williams, D.O., Slater, J., Cutlip, D.E., Feit, F., 2012b. Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22 844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ* 345, 5170–5170.
- Barlis, P., Regar, E., Serruys, P.W., Dimopoulos, K., van der Giessen, W.J., van Geuns, R.-J.M., Ferrante, G., Wandel, S., Windecker, S., van Es, G.-A., Eerdmans, P., Juni, P., di Mario, C., 2010. An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial

- sub-study. *Eur. Heart J.* 31, 165–176.
- Bauters, C., Meurice, T., Hamon, M., McFadden, E., Lablanche, J.-M., Bertrand, M.E., 1996. Mechanisms and prevention of restenosis: from experimental models to clinical practice. *Cardiovasc. Res.* 31, 835–846.
- Betriu A, Masotti M, Serra A, Alonso J, Fernández-Avilés F, Gimeno F, Colman T, Zueco J, Delcan JL, García E, Calabuig J, 1999. Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): A four-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(5):1498-1506.
- Bezerra, H.G., Costa, M.A., Guagliumi, G., Rollins, A.M., Simon, D.I., 2009. Intracoronary Optical Coherence Tomography: A Comprehensive Review. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2, 1035–1046.
- Bønaa, K.H., Mannsverk, J., Wiseth, R., Aaberge, L., Myreng, Y., Nygård, O., Nilsen, D.W., Kløw, N.-E., Uchto, M., Trovik, T., Bendz, B., Stavnes, S., Bjørnerheim, R., Larsen, A.-I., Slette, M., Steigen, T., Jakobsen, O.J., Bleie, Ø., Fossum, E., Hanssen, T.A., Dahl-Eriksen, Ø., Njølstad, I., Rasmussen, K., Wilsgaard, T., Nordrehaug, J.E., 2016. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* 375, 1242–1252.
- Brezinski, M.E., Tearney, G.J., Bouma, B.E., Izatt, J.A., Hee, M.R., Swanson, E.A., Southern, J.F., Fujimoto, J.G., 1996. Optical Coherence Tomography for Optical Biopsy Properties and Demonstration of Vascular Pathology. *Circulation* 93, 1206–1213.
- Byrne, R.A., Iijima, R., Mehilli, J., Piniček, S., Bruskina, O., Schömig, A., Kastrati, A., 2009. Durability of Antirestenotic Efficacy in Drug-Eluting Stents With and Without Permanent Polymer. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2, 291–299.
- Byrne, R.A., Serruys, P.W., Baumbach, A., Escaned, J., Fajadet, J., James, S., Joner, M., Oktay, S., Jüni, P., Kastrati, A., Sianos, G., Stefanini, G.G., Wijns, W., Windecker, S., 2015. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur. Heart J.* 36, 2608–2620.
- Camenzind, E., Steg, P.G., Wijns, W., 2007. A Cause for Concern. *Circulation* 115, 1440–1455.
- Chandrasekar, B., Tanguay, J.-F., 2000. Platelets and restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35, 555–562.
- Chieffo, A., Buchanan, G.L., Parodi, G., Versaci, F., Bianchi, R.M., Valenti, R., Saccà, S., Mongiardo, A., Span, S., Migliorini, A., others, 2014. Drug-eluting stent

implantation in patients with acute coronary syndrome-the Activity of Platelets after Inhibition and Cardiovascular Events: Optical Coherence Tomography (APICE OCT) study. *EuroIntervention* 10, 916–23.

Cook, S., Ladich, E., Nakazawa, G., Eshtehardi, P., Neidhart, M., Vogel, R., Togni, M., Wenaweser, P., Billinger, M., Seiler, C., Gay, S., Meier, B., Pichler, W.J., Juni, P., Virmani, R., Windecker, S., 2009. Correlation of Intravascular Ultrasound Findings With Histopathological Analysis of Thrombus Aspirates in Patients With Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis. *Circulation* 120, 391–399.

Cutlip, D.E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D.J., van Es, G.-A., Gabriel Steg, P., Morel, M. -a., Mauri, L., Vranckx, P., McFadden, E., Lansky, A., Hamon, M., Krucoff, M.W., Serruys, P.W., on behalf of the Academic Research Consortium, 2007. Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. *Circulation* 115, 2344–2351.

Dangas, G.D., Claessen, B.E., Caixeta, A., Sanidas, E.A., Mintz, G.S., Mehran, R., 2010. In-Stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, 1897–1907.

de la Torre-Hernández, J.M., Alfonso, F., Hernández, F., Elizaga, J., Sanmartin, M., Pinar, E., Lozano, I., Vazquez, J.M., Botas, J., Perez de Prado, A., Hernández, J.M., Sanchis, J., Ruiz Nodar, J.M., Gomez-Jaume, A., Larman, M., Diarte, J.A., Rodríguez-Collado, J., Rumoroso, J.R., Lopez-Minguez, J.R., Mauri, J., 2008. Drug-Eluting Stent Thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 51, 986–990.

Deutsche Herzstiftung e.V., 2015. Deutscher Herzbericht 2015, Frankfurt am Main, S69.

Dotter, C.T., Judkins, M.P., 1964. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 30, 654–670.

Erbel, R., 2012. *Herzkatheter-Manual: Diagnostik und interventionelle Therapie*; Deutscher Ärzteverlag, 230–232.

Fajadet, J., 2006. Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of the Endeavor Zotarolimus-Eluting Phosphorylcholine-Encapsulated Stent for Treatment of Native Coronary Artery Lesions: Clinical and Angiographic Results of the ENDEAVOR II Trial. *Circulation* 114, 798–806.

Farooq, V., Vranckx, P., Mauri, L., Cutlip, D.E., Belardi, J., Silber, S., Widimsky, P., Leon, M., Windecker, S., Meredith, I., Negoita, M., van Leeuwen, F., Neumann, F.-J., Yeung, A.C., Garcia-Garcia, H.M., Serruys, P.W., 2013. Impact of overlapping newer generation drug-eluting stents on clinical and angiographic outcomes: pooled analysis of five trials from the international Global RESOLUTE Program. *Heart* 99, 626–633.

- FDA, 2010. Summary of Safety and Effectiveness.
[Online im Internet.] URL:
https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf9/K093857.pdf [Stand:
23.03.2016 13:46]
- FDA, 2013. Recently-Approved Devices > Resolute Integrity Zotarolimus-Eluting
Coronary Stent System (Resolute Integrity) – P110013/S005
[Online im Internet.] URL:
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm345065.htm> [Stand:
21.09.2016 13:12].
- Feres, F., 2013. Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After
Zotarolimus-Eluting Stents: The OPTIMIZE Randomized Trial. *JAMA* 310(23),
2510–2522.
- Ferrante, G., Presbitero, P., Whitbourn, R., Barlis, P., 2013. Current applications of
optical coherence tomography for coronary intervention. *Int. J. Cardiol.* 165, 7–
16.
- Finn, A.V., 2005. Differential Response of Delayed Healing and Persistent
Inflammation at Sites of Overlapping Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stents.
Circulation 112, 270–278.
- Finn, A.V., Joner, M., Nakazawa, G., Kolodgie, F., Newell, J., John, M.C., Gold, H.K.,
Virmani, R., 2007. Pathological Correlates of Late Drug-Eluting Stent
Thrombosis: Strut Coverage as a Marker of Endothelialization. *Circulation* 115,
2435–2441.
- Fischman, D.L., Leon, M.B., Baim, D.S., Schatz, R.A., Savage, M.P., Penn, I., Detre,
K., Veltri, L., Ricci, D., Nobuyoshi, M., Cleman, M., Heuser, R., Almond, D.,
Teirstein, P.S., Fish, R.D., Colombo, A., Brinker, J., Moses, J., Shaknovich, A.,
Hirshfeld, J., Bailey, S., Ellis, S., Rake, R., Goldberg, S., 1994. A Randomized
Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the
Treatment of Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* 331, 496–501.
- Fujimoto, J.G., Pitris, C., Boppart, S.A., Brezinski, M.E., 2000. Optical Coherence
Tomography: An Emerging Technology for Biomedical Imaging and Optical
Biopsy. *Neoplasia* N. Y. N 2, 9–25.
- Garg, S., Serruys, P., Onuma, Y., Dorange, C., Veldhof, S., Miquel-Hébert, K., Sudhir,
K., Boland, J., Huber, K., Garcia, E., te Riele, J.A.M., 2009. 3-Year Clinical
Follow-Up of the XIENCE V Everolimus-Eluting Coronary Stent System in the
Treatment of Patients With De Novo Coronary Artery Lesions. *JACC
Cardiovasc. Interv.* 2, 1190–1198.
- Garg, S., Serruys, P.W., 2010. Coronary Stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, S1–S42.

- Gonzalo, N., Barlis, P., Serruys, P.W., Garcia-Garcia, H.M., Onuma, Y., Ligthart, J., Regar, E., 2009. Incomplete Stent Apposition and Delayed Tissue Coverage Are More Frequent in Drug-Eluting Stents Implanted During Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Than in Drug-Eluting Stents Implanted for Stable/Unstable Angina. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2, 445–452.
- Gößwald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., Busch, M.A., 2013. Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40–79 years in Germany. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56, 650–655.
- Grüntzig, A., 1978. Transluminal Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. *The Lancet* 311, 263.
- Guagliumi, G., Sirbu, V., 2008. Optical coherence tomography: High resolution intravascular imaging to evaluate vascular healing after coronary stenting. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 72, 237–247.
- Guagliumi, G., Musumeci, G., Sirbu, V., Bezerra, H.G., Suzuki, N., Fiocca, L., Matiashvili, A., Lortkipanidze, N., Trivisonno, A., Valsecchi, O., Biondi-Zoccai, G., Costa, M.A., 2010a. Optical Coherence Tomography Assessment of In Vivo Vascular Response After Implantation of Overlapping Bare-Metal and Drug-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc. Interv.* 3, 531–539.
- Guagliumi, G., Sirbu, V., Bezerra, H., Biondi-Zoccai, G., Fiocca, L., Musumeci, G., Matiashvili, A., Lortkipanidze, N., Tahara, S., Valsecchi, O., Costa, M., 2010b. Strut Coverage and Vessel Wall Response to Zotarolimus-Eluting and Bare-Metal Stents Implanted in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc. Interv.* 3, 680–687.
- Guagliumi, G., Ikejima, H., Sirbu, V., Bezerra, H., Musumeci, G., Lortkipanidze, N., Fiocca, L., Tahara, S., Vassileva, A., Matiashvili, A., Valsecchi, O., Costa, M., 2011. Impact of Drug Release Kinetics on Vascular Response to Different Zotarolimus-Eluting Stents Implanted in Patients With Long Coronary Stenoses. *JACC Cardiovasc. Interv.* 4, 778–785.
- Guagliumi, G., Sirbu, V., Musumeci, G., Gerber, R., Biondi-Zoccai, G., Ikejima, H., Ladich, E., Lortkipanidze, N., Matiashvili, A., Valsecchi, O., Virmani, R., Stone, G.W., 2012. Examination of the In Vivo Mechanisms of Late Drug-Eluting Stent Thrombosis. *JACC Cardiovasc. Interv.* 5, 12–20.
- Gutierrez-Chico, J.L., van Geuns, R.J., Regar, E., van der Giessen, W.J., Kelbaek, H., Saunamaki, K., Escaned, J., Gonzalo, N., di Mario, C., Borgia, F., Nuesch, E., Garcia-Garcia, H.M., Silber, S., Windecker, S., Serruys, P.W., 2011. Tissue coverage of a hydrophilic polymer-coated zotarolimus-eluting stent vs. a fluoropolymer-coated everolimus-eluting stent at 13-month follow-up: an optical

- coherence tomography substudy from the RESOLUTE All Comers trial. *Eur. Heart J.* 32, 2454–2463.
- Gutiérrez-Chico, J.L., Räber, L., Regar, E., Okamura, T., di Mario, C., van Es, G.-A., Windecker, S., Serruys, P.W., 2013. Tissue coverage and neointimal hyperplasia in overlap versus nonoverlap segments of drug-eluting stents 9 to 13 months after implantation: in vivo assessment with optical coherence tomography. *Am. Heart J.* 166, 83–94.
- Hamdan, R., Gonzalez, R.G., Ghostine, S., Caussin, C., 2012. Optical coherence tomography: From physical principles to clinical applications. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 105, 529–534.
- Hashikata, T., Tojo, T., Namba, S., Kitasato, L., Hashimoto, T., Kameda, R., Shimohama, T., Yamaoka-Tojo, M., Ako, J., 2016. Neointimal coverage of zotarolimus-eluting stent at 1, 2, and 3 months' follow-up: an optical coherence tomography study. *Heart Vessels* 31, 206–211.
- Heeger, C.-H., Busjahn, A., Hildebrand, L., Fenski, M., Lesche, F., Meincke, F., Kuck, K.-H., Bergmann, M.W., 2016. Delayed coverage of drug-eluting stents after interventional revascularisation of chronic total occlusions assessed by optical coherence tomography: the ALSTER-OCT-CTO registry. *EuroIntervention* 11, 1004–1012.
- Heeger, C.-H., Lesche, F., Fenski, M., Hildebrand, L., Byrne, R. A., Schedifka, A.-S., Ghanem, A., Tada T., Meincke, F., Busjahn, A., Wohlmuth, P., Joner, M., Kuck, K.-H., Bergmann, M.W., 2017. Optical coherence tomography analysis of neointimal tissue in drug-eluting stents with biodegradable and durable polymer coatings: the ALSTER-OCT registry, *AsiaIntervention* 3, 41–48
- Herold, G., 2017. *Innere Medizin. Gerd Herold, Köln*, 237.
- Hoffmann, R., Mintz, G.S., Dussailant, G.R., Popma, J.J., Pichard, A.D., Satler, L.F., Kent, K.M., Griffin, J., Leon, M.B., 1996. Patterns and Mechanisms of In-Stent Restenosis: A Serial Intravascular Ultrasound Study. *Circulation* 94, 1247–1254.
- Holmes, D.R., Kereiakes, D.J., Garg, S., Serruys, P.W., Dehmer, G.J., Ellis, S.G., Williams, D.O., Kimura, T., Moliterno, D.J., 2010. Stent Thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, 1357–1365.
- Huang, D., Swanson, E.A., Lin, C.P., Schuman, J.S., Stinson, W.G., Chang, W., Hee, M.R., Flotte, T., Gregory, K., Puliafito, C.A., others, 1991. Optical coherence tomography. *Science* 254, 1178–1181.
- Huang, S., Houghton, P.J., 2001. Mechanisms of resistance to rapamycins. *Drug Resist. Updat.* 4, 378–391.

- Iakovou, I., Schmidt, T., Bonizzoni, E., Ge, L., Sangiorgi, G.M., Stankovic, G., Airolidi, F., Chieffo, A., Montorfano, M., Carlino, M., 2005. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 293, 2126–2130.
- Inoue, T., Croce, K., Morooka, T., Sakuma, M., Node, K., Simon, D.I., 2011. Vascular Inflammation and Repair. *JACC Cardiovasc. Interv.* 4, 1057–1066.
- Iqbal, J., Gunn, J., Serruys, P.W., 2013. Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Br. Med. Bull.* 106, 193–211.
- Iqbal, J., Serruys, P.W., Silber, S., Kelbaek, H., Richardt, G., Morel, M.-A., Negoita, M., Buszman, P.E., Windecker, S., 2015. Comparison of Zotarolimus-and Everolimus-Eluting Coronary Stents Final 5-Year Report of the RESOLUTE All-Comers Trial. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 8, 1–8.
- Ishigami, K., Uemura, S., Morikawa, Y., Soeda, T., Okayama, S., Nishida, T., Takemoto, Y., Onoue, K., Somekawa, S., Takeda, Y., 2009. Long-term follow-up of neointimal coverage of sirolimus-eluting stents evaluation with optical coherence tomography. *Circ. J.* 73, 2300–2307.
- Iwasaki, M., Otake, H., Shinke, T., Nakagawa, M., Hariki, H., Osue, T., Inoue, T., Taniguchi, Y., Nishio, R., Kinutani, H., Konishi, A., Hiranuma, N., Kuroda, M., Shite, J., Hirata, K., 2014. Vascular Responses in Patients With and Without Diabetes Mellitus After Everolimus-Eluting Stent Implantation. *Circ. J.* 78, 2188–2196.
- Jeong, H.S., Cho, J.Y., Kim, E.J., Yu, C.W., Ahn, C.-M., Park, J.H., Hong, S.J., Lim, D.-S., 2013. Comparison of clinical outcomes between first-generation and second-generation drug-eluting stents in type 2 diabetic patients: *Coron. Artery Dis.* 1.
- Joner, M., Finn, A.V., Farb, A., Mont, E.K., Kolodgie, F.D., Ladich, E., Kutys, R., Skorija, K., Gold, H.K., Virmani, R., 2006. Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48, 193–202.
- Jones, C.R., Khandhar, S.J., Ramratnam, M., Mulukutla, S.R., Marroquin, O.C., Althouse, A.D., Rao, A., Kato, K., Jang, I.-K., Toma, C., 2015. Identification of Intrastent Pathology Associated With Late Stent Thrombosis Using Optical Coherence Tomography. *J. Intervent. Cardiol.* 28, 439–448.
- Kaiser, C., Galatius, S., Jeger, R., Gilgen, N., Jensen, J.S., Naber, C.K., Alber, H.F., Wanitschek, M., Eberli, F.R., Kurz, D.J., 2014. Long-term efficacy and safety of biodegradable-polymer biolimus-eluting stents: main results of the Basel Stent Kosten-Effektivitäts Trial-PROspective Validation Examination II (BASKET-PROVE II), a randomized, controlled noninferiority 2-year outcome trial. *Circulation* CIRCULATIONAHA-114, 74-81.

- Kalesan, B., Pilgrim, T., Heinemann, K., Räber, L., Stefanini, G.G., Valgimigli, M., da Costa, B.R., Mach, F., Lüscher, T.F., Meier, B., Windecker, S., Jüni, P., 2012. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 33, 977–987.
- Karjalainen, P.P., Varho, V., Namas, W., Mikkelsen, J., Pietilä, M., Ylitalo, A., Airaksinen, J.K.E., Sia, J., Nyman, K., Biancari, F., Kiviniemi, T., 2015. Early Neointimal Coverage and Vasodilator Response Following Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting vs. Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents in Patients With Acute Coronary Syndrome: – HATTRICK-OCT Trial –. *Circ. J.* 79, 360–367.
- Kastrati, A., Mehilli, J., Pache, J., Kaiser, C., Valgimigli, M., Kelbæk, H., Menichelli, M., Sabaté, M., Suttorp, M.J., Baumgart, D., 2007. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N. Engl. J. Med.* 356, 1030–1039.
- Katagiri, Y., Stone, G., Onuma, Y., Serruys, P., 2017. State of the art: the inception, advent and future of fully bioresorbable scaffolds. *EuroIntervention* 13, 734–750.
- Kereiakes, D.J., Wang, H., Popma, J.J., Kuntz, R.E., Donohoe, D.J., Schofer, J., Schampaert, E., Meier, B., Leon, M.B., Moses, J.W., 2006. Periprocedural and Late Consequences of Overlapping Cypher Sirolimus-Eluting Stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48, 21–31.
- Kim, B.-K., Hong, M.-K., Shin, D.-H., Nam, C.-M., Kim, J.-S., Ko, Y.-G., Choi, D., Kang, T.-S., Park, B.-E., Kang, W.-C., Lee, S.-H., Yoon, J.-H., Hong, B.-K., Kwon, H.-M., Jang, Y., 2012a. A New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 1340–1348.
- Kim, B.-K., Kim, J.-S., Park, J., Ko, Y.-G., Choi, D., Jang, Y., Hong, M.-K., 2012b. Comparison of Optical Coherence Tomographic Assessment between First- and Second-Generation Drug-Eluting Stents. *Yonsei Med. J.* 53, 524–529.
- Kim, B.-K., Hong, M.-K., Shin, D.-H., Kim, J.-S., Ko, Y.-G., Choi, D., Jang, Y., 2013. Optical coherence tomography analysis of strut coverage in sirolimus- and sirolimus-eluting stents: 3-Month and 12-month serial follow-up. *Int. J. Cardiol.* 168, 4617–4623.
- Kim, J.-S., Kim, B.-K., Jang, I.-K., Shin, D.-H., Ko, Y.-G., Choi, D., Hong, M.-K., Cho, Y.-K., Nam, C.-W., Hur, S.-H., others, 2012a. Comparison of neointimal coverage between zotarolimus-eluting stent and everolimus-eluting stent using Optical Coherence Tomography (COVER OCT). *Am. Heart J.* 163, 601–607.
- Kim, J.-S., Kim, J.-S., Shin, D.-H., Kim, B.-K., Ko, Y.-G., Choi, D., Jang, Y., Hong, M.-K., 2012b. Optical coherence tomographic comparison of neointimal

- coverage between sirolimus- and resolute zotarolimus-eluting stents at 9 months after stent implantation. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 28, 1281–1287.
- Kim, S., Kim, J.-S., Shin, D.-H., Kim, B.-K., Ko, Y.-G., Choi, D., Cho, Y.-K., Nam, C.-W., Hur, S.-H., Jang, Y., Hong, M.-K., 2013. Comparison of Early Strut Coverage Between Zotarolimus- and Everolimus-Eluting Stents Using Optical Coherence Tomography. *Am. J. Cardiol.* 111, 1–5.
- Kim, S.-J., Lee, H., Cho, J.-M., Park, C.-B., Kim, W., Kato, K., Yonetsu, T., Kim, C.-J., Jang, I.-K., 2013. Comparison of zotarolimus-eluting stent and everolimus-eluting stent for vascular healing response: serial 3-month and 12-month optical coherence tomography study. *Coron. Artery Dis.* 24, 431–439.
- Köster, R., Vieluf, D., Kiehn, M., Sommerauer, M., Kähler, J., Baldus, S., Meinertz, T., Hamm, C.W., 2000. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *The Lancet* 356, 1895–1897.
- Kufner, S., Sorges, J., Mehilli, J., Cassese, S., Repp, J., Wiebe, J., Lohaus, R., Lahmann, A., Rheude, T., Ibrahim, T., Massberg, S., Laugwitz, K.L., Kastrati, A., Byrne, R.A., 2016. Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucol-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc. Interv.* 9, 784–792.
- Kumar, R., Lee, T.T., Jeremias, A., Ruisi, C.P., Sylvia, B., Magallon, J., Kirtane, A.J., Bigelow, B., Abrahamson, M., Pinto, D.S., Ho, K.K.L., Cohen, D.J., Carrozza, J.P., Cutlip, D.E., 2007. Comparison of Outcomes Using Sirolimus-Eluting Stenting in Diabetic Versus Nondiabetic Patients With Comparison of Insulin Versus Non-Insulin Therapy in the Diabetic Patients. *Am. J. Cardiol.* 100, 1187–1191.
- Kyono, H., Guagliumi, G., Sirbu, V., Rosenthal, N., Tahara, S., Musumeci, G., Trivisonno, A., Bezerra, H.G., Costa, M.A., 2010. Optical coherence tomography (OCT) strut-level analysis of drug-eluting stents (DES) in human coronary bifurcations. *EuroIntervention* 6, 69–77.
- Lam, M.K., Sen, H., Tandjung, K., van Houwelingen, K.G., de Vries, A.G., Danse, P.W., Schotborgh, C.E., Scholte, M., Löwik, M.M., Linssen, G.C.M., IJzerman, M.J., van der Palen, J., Doggen, C.J.M., von Birgelen, C., 2014. Comparison of 3 biodegradable polymer and durable polymer-based drug-eluting stents in all-comers (BIO-RESORT): Rationale and study design of the randomized TWENTE III multicenter trial. *Am. Heart J.* 167, 445–451.
- Leibundgut, G., Nietlispach, F., Pittl, U., Rocca, H.B.-L., Kaiser, C.A., Pfisterer, M.E., 2009. Stent thrombosis up to 3 years after stenting for ST-segment elevation myocardial infarction versus for stable angina—Comparison of the effects of drug-eluting versus bare-metal stents. *Am. Heart J.* 158, 271–276.

- Leimgruber, P.P., Roubin, G.S., Hollman, J., Cotsonis, G.A., Meier, B., Douglas, J.S., King, S.B., Gruentzig, A.R., 1986. Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* 73, 710–717.
- Leon, M.B., Baim, D.S., Popma, J.J., Gordon, P.C., Cutlip, D.E., Ho, K.K., Giambartolomei, A., Diver, D.J., Lasorda, D.M., Williams, D.O., 1998. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N. Engl. J. Med.* 339, 1665–1671.
- Levine, G.N., Bates, E.R., Bittl, J.A., Brindis, R.G., Fihn, S.D., Fleisher, L.A., Granger, C.B., Lange, R.A., Mack, M.J., Mauri, L., Mehran, R., Mukherjee, D., Newby, L.K., O’Gara, P.T., Sabatine, M.S., Smith, P.K., Smith, S.C., 2016. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 12–34.
- Liu, M.W., Roubin, G.S., King, S.B., 1989. Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 79, 1374–1387.
- Lowry, R., 2016. VassarStats: Website for Statistical Computation. [Online im Internet.] URL: <http://vassarstats.net/fisher2x3.html> [Stand: 23.03.2016 09:34]
- Luscher, T.F., Steffel, J., Eberli, F.R., Joner, M., Nakazawa, G., Tanner, F.C., Virmani, R., 2007. Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis: Biological Mechanisms and Clinical Implications. *Circulation* 115, 1051–1058.
- Machado, C., Raposo, L., Dores, H., Leal, S., Campante Teles, R., de Araújo Gonçalves, P., Mesquita Gabriel, H., Almeida, M., Mendes, M., 2014. Second-generation versus first-generation drug-eluting stents for the treatment of patients with acute coronary syndromes and obstructive coronary artery disease: *Coron. Artery Dis.* 1, 208–214.
- Machecourt, J., Danchin, N., Lablanche, J.M., Fauvel, J.M., Bonnet, J.L., Marliere, S., Foote, A., Quesada, J.L., Eltchaninoff, H., Vanzetto, G., 2007. Risk Factors for Stent Thrombosis After Implantation of Sirolimus-Eluting Stents in Diabetic and Nondiabetic Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50, 501–508.
- Mäkikallio, T., Holm, N.R., Lindsay, M., Spence, M.S., Erglis, A., Menown, I.B.A., Trovik, T., Eskola, M., Romppanen, H., Kellerth, T., Ravkilde, J., Jensen, L.O., Kalinauskas, G., Linder, R.B.A., Pentikainen, M., Hervold, A., Banning, A., Zaman, A., Cotton, J., Eriksen, E., Margus, S., Sørensen, H.T., Nielsen, P.H., Niemelä, M., Kervinen, K., Lassen, J.F., Maeng, M., Oldroyd, K., Berg, G., Walsh, S.J., Hanratty, C.G., Kumsars, I., Stradins, P., Steigen, T.K., Fröbert, O., Graham, A.N.J., Endresen, P.C., Corbascio, M., Kajander, O., Trivedi, U., Hartikainen, J., Anttila, V., Hildick-Smith, D., Thuesen, L., Christiansen, E.H., 2016. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting

- in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet* 388, 2743–2752.
- Malle, C., Tada, T., Steigerwald, K., Ughi, G.J., Schuster, T., Nakano, M., Massberg, S., Jehle, J., Guagliumi, G., Kastrati, A., others, 2013. Tissue characterization after drug-eluting stent implantation using optical coherence tomography. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 33, 1376–1383.
- Marx, S.O., Marks, A.R., 2001. Bench to bedside the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation* 104, 852–855.
- Matsumoto, D., Shite, J., Shinke, T., Otake, H., Tanino, Y., Ogasawara, D., Sawada, T., Paredes, O.L., Hirata, K. -i., Yokoyama, M., 2007. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur. Heart J.* 28, 961–967.
- Medtronic, 2013. Resolute Integrity Stent: CE-Zulassung im Hinblick auf duale Plättchenaggregationshemmung. [Online im Internet.] URL: http://wwwp.medtronic.com/Newsroom/NewsReleaseDetails.do?itemId=1362407087260&lang=de_DE [Stand: 22.06.2018 15:14].
- Mehilli, J., Richardt, G., Valgimigli, M., Schulz, S., Singh, A., Abdel-Wahab, M., Tiroch, K., Pache, J., Hausleiter, J., Byrne, R.A., Ott, I., Ibrahim, T., Fusaro, M., Seyfarth, M., Laugwitz, K.-L., Massberg, S., Kastrati, A., 2013. Zotarolimus-Versus Everolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62, 2075–2082.
- Mehta, S.R., Yusuf, S., Peters, R.J., Bertrand, M.E., Lewis, B.S., Natarajan, M.K., Malmberg, K., Rupprecht, H.-J., Zhao, F., Chrolavicius, S., Copland, I., Fox, K.A., 2001. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *The Lancet* 358, 527–533.
- Mohr, F.W., Morice, M.-C., Kappetein, A.P., Feldman, T.E., Stähle, E., Colombo, A., Mack, M.J., Holmes, D.R., Jr, Morel, M., Dyck, N.V., Houle, V.M., Dawkins, K.D., Serruys, P.W., 2013. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *The Lancet* 381, 629–638.
- Morice, M.-C., Serruys, P.W., Sousa, J.E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., 2002. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 346, 1773–1780.
- Morice, M.-C., Serruys, P.W., Kappetein, A.P., Feldman, T.E., Stähle, E., Colombo, A.,

- Mack, M.J., Holmes, D.R., Choi, J.W., Ruzyllo, W., Religa, G., Huang, J., Roy, K., Dawkins, K.D., Mohr, F., 2014. Five-Year Outcomes in Patients With Left Main Disease Treated With Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery Trial. *CLINICAL PERSPECTIVE*. *Circulation* 129, 2388–2394.
- Moses, J.W., Leon, M.B., Popma, J.J., Fitzgerald, P.J., Holmes, D.R., O’Shaughnessy, C., Caputo, R.P., Kereiakes, D.J., Williams, D.O., Teirstein, P.S., 2003. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.* 349, 1315–1323.
- Murata, A., Wallace-Bradley, D., Tellez, A., Alviar, C., Aboodi, M., Sheehy, A., Coleman, L., Perkins, L., Nakazawa, G., Mintz, G., Kaluza, G.L., Virmani, R., Granada, J.F., 2010. Accuracy of Optical Coherence Tomography in the Evaluation of Neointimal Coverage After Stent Implantation. *JACC Cardiovasc. Imaging* 3, 76–84.
- Nakazawa, G., Finn, A.V., Joner, M., Ladich, E., Kutys, R., Mont, E.K., Gold, H.K., Burke, A.P., Kolodgie, F.D., 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, 1138–1145.
- Nath, F.C., Muller, D.W., Ellis, S.G., Rosenschein, U., Chapekis, A., Quain, L., Zimmerman, C., Topol, E.J., 1993. Thrombosis of a flexible coil coronary stent: frequency, predictors and clinical outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 21, 622–627.
- Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK, 2016. Langfassung, 4. Auflage. Version 1, 77–86.
- Navarese, E.P., Kubica, J., Castriota, F., Gibson, M., De Luca, G., Buffon, A., Bolognese, L., Margheri, M., Andreotti, F., Di Mario, C., De Servi, S., 2011. Safety and efficacy of biodegradable vs. durable polymer drug-eluting stents: evidence from a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention* 7, 985–994.
- Navarese, E.P., Tandjung, K., Claessen, B., Andreotti, F., Kowalewski, M., Kandzari, D.E., Kereiakes, D.J., Waksman, R., Mauri, L., Meredith, I.T., Finn, A.V., Kim, H.-S., Kubica, J., Suryapranata, H., Aprami, T.M., Di Pasquale, G., von Birgelen, C., Kedhi, E., 2013. Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. *BMJ* 347, 6530–6530.
- O’Riordan, M., 2016. TRANSFORM-OCT: Similar Early and Late Healing With Bioresorbable- and Durable-Polymer DES, TCTMD.com.

[Online im Internet.] URL:

<http://www.tctmd.com/news/transform-oct-similar-early-and-late-healing-bioresorbable-and-durable-polymer-des> [Stand: 08.05.2018 12:36]

- Otsuka, F., Vorpahl, M., Nakano, M., Foerst, J., Newell, J.B., Sakakura, K., Kutys, R., Ladich, E., Finn, A.V., Kolodgie, F.D., Virmani, R., 2014. Pathology of Second-Generation Everolimus-Eluting Stents Versus First-Generation Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Humans. *CLINICAL PERSPECTIVE. Circulation* 129, 211–223.
- Palmaz, J.C., 1988. Balloon-expandable intravascular stent. *Am. J. Roentgenol.* 150, 1263–1269.
- Palmerini, T., Biondi-Zoccai, G., Riva, D.D., Stettler, C., Sangiorgi, D., D’Ascenzo, F., Kimura, T., Briguori, C., Sabatè, M., Kim, H.-S., Waha, A.D., Kedhi, E., Smits, P.C., Kaiser, C., Sardella, G., Marullo, A., Kirtane, A.J., Leon, M.B., Stone, G.W., 2012. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *The Lancet* 379, 1393–1402.
- Pantanowitz, L., Chen, Y., Liang, C.-P., Liu, Y., Fischer, A., Parwani, A., 2012. Review of advanced imaging techniques. *J. Pathol. Inform.* 3, 22.
- Park, K.W., Kang, S.-H., Velders, M.A., Shin, D.-H., Hahn, S., Lim, W.-H., Yang, H.-M., Lee, H.-Y., Van Boven, A.J., Hofma, S.H., Kang, H.-J., Koo, B.-K., Oh, B.-H., Park, Y.-B., Kandzari, D.E., Kim, H.-S., 2013. Safety and efficacy of everolimus- versus sirolimus-eluting stents: A systematic review and meta-analysis of 11 randomized trials. *Am. Heart J.* 165, 241–250.
- Park, K.W., Kang, S.-H., Kang, H.-J., Koo, B.-K., Park, B.-E., Cha, K.S., Rhew, J.Y., Jeon, H.-K., Shin, E.-S., Oh, J.H., Jeong, M.-H., Kim, S., Hwang, K.-K., Yoon, J.-H., Lee, S.Y., Park, T.-H., Moon, K.W., Kwon, H.-M., Hur, S.-H., Ryu, J.-K., Lee, B.-R., Park, Y.W., Chae, I.-H., Kim, H.-S., 2014a. A Randomized Comparison of Platinum Chromium-Based Everolimus-Eluting Stents Versus Cobalt Chromium-Based Zotarolimus-Eluting Stents in All-Comers Receiving Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63, 2805–2816.
- Park, K.W., Lee, J.M., Kang, S.-H., Ahn, H.-S., Kang, H.-J., Koo, B.-K., Rhew, J.Y., Hwang, S.H., Lee, S.Y., Kang, T.S., Kwak, C.H., Hong, B.-K., Yu, C.W., Seong, I.-W., Ahn, T., Lee, H.C., Lim, S.W., Kim, H.-S., 2014b. Everolimus-Eluting Xience V/Promus Versus Zotarolimus-Eluting Resolute Stents in Patients With Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc. Interv.* 7, 471–481.
- Piccolo, R., Stefanini, G.G., Franzone, A., Spitzer, E., Blöchliger, S., Heg, D., Jüni, P., Windecker, S., 2015. Safety and Efficacy of Resolute Zotarolimus-Eluting Stents Compared With Everolimus-Eluting Stents A Meta-Analysis. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 8, 1–8.

- Planer, D., Smits, P.C., Kereiakes, D.J., Kedhi, E., Fahy, M., Xu, K., Serruys, P.W., Stone, G.W., 2011. Comparison of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Acute and Stable Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc. Interv.* 4, 1104–1115.
- Prati, F., Zimarino, M., Stabile, E., Pizzicannella, G., Fouad, T., Rabozzi, R., Filippini, A., Pizzicannella, J., Cera, M., De Caterina, R., 2008. Does optical coherence tomography identify arterial healing after stenting? An in vivo comparison with histology, in a rabbit carotid model. *Heart* 94, 217–221.
- Prati, F., Regar, E., Mintz, G.S., Arbustini, E., Di Mario, C., Jang, I.-K., Akasaka, T., Costa, M., Guagliumi, G., Grube, E., Ozaki, Y., Pinto, F., Serruys, P.W.J., for the Expert's OCT Review Document, 2010. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 31, 401–415.
- Prati, F., Guagliumi, G., Mintz, G.S., Costa, M., Regar, E., Akasaka, T., Barlis, P., Tearney, G.J., Jang, I.-K., Arbustini, E., Bezerra, H.G., Ozaki, Y., Bruining, N., Dudek, D., Radu, M., Erglis, A., Motreff, P., Alfonso, F., Toutouzas, K., Gonzalo, N., Tamburino, C., Adriaenssens, T., Pinto, F., Serruys, P.W.J., Di Mario, C., for the Expert's OCT Review Document, 2012. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *Eur. Heart J.* 33, 2513–2520.
- Räber, L., Jüni, P., Löffel, L., Wandel, S., Cook, S., Wenaweser, P., Togni, M., Vogel, R., Seiler, C., Eberli, F., Lüscher, T., Meier, B., Windecker, S., 2010. Impact of Stent Overlap on Angiographic and Long-Term Clinical Outcome in Patients Undergoing Drug-Eluting Stent Implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 1178–1188.
- Raungaard, B., Christiansen, E.H., Bøtker, H.E., Hansen, H.S., Ravkilde, J., Thuesen, L., Aarøe, J., Villadsen, A.B., Terkelsen, C.J., Krusell, L.R., Maeng, M., Kristensen, S.D., Veien, K.T., Hansen, K.N., Junker, A., Madsen, M., Andersen, S.L., Jensen, S.E., Jensen, L.O., Raungaard, B., Thygesen, K., Sørensen, J.T., Nørgaard, B.L., Andersen, S.L., Madsen, M., Raungaard, B., Jensen, S.E., Christiansen, E.H., Bøtker, H.E., Hansen, H.S., Jensen, L.O., 2017. Comparison of Durable-Polymer Zotarolimus-Eluting and Biodegradable-Polymer Biolimus-Eluting Coronary Stents in Patients With Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc. Interv.* 10, 255–264.
- Robert Koch-Institut, 2014. Koronare Herzkrankheit. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. RKI, Berlin, 1–3.

- Sarno, G., Lagerqvist, B., Fröbert, O., Nilsson, J., Olivecrona, G., Omerovic, E., Saleh, N., Venetanos, D., James, S., 2012. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of “new-generation” drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur. Heart J.* 33, 606–613.
- Serruys, P.W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Emanuelsson, H., Marco, J., Legrand, V., Materne, P., Belardi, J., Sigwart, U., Colombo, A., Goy, J.J., van den Heuvel, P., Delcan, J., Morel, M., 1994. A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* 331, 489–495.
- Serruys, P.W., Morice, M.-C., Kappetein, A.P., Colombo, A., Holmes, D.R., Mack, M.J., Ståhle, E., Feldman, T.E., van den Brand, M., Bass, E.J., Van Dyck, N., Leadley, K., Dawkins, K.D., Mohr, F.W., 2009. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* 360, 961–972.
- Serruys, P.W., Silber, S., Garg, S., van Geuns, R.J., Richardt, G., Buszman, P.E., Kelbæk, H., van Boven, A.J., Hofma, S.H., Linke, A., others, 2010. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N. Engl. J. Med.* 363, 136–146.
- Sianos, G., Morel, M.-A., Kappetein, A.P., Morice, M.-C., Colombo, A., Dawkins, K., van den Brand, M., Van Dyck, N., Russell, M.E., Mohr, F.W., 2005. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 1, 219–227.
- Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F., Kappenberger, L., 1987. Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 316, 701–706.
- Sigwart, U., Urban, P., Golf, S., Kaufmann, U., Imbert, C., Fischer, A., Kappenberger, L., 1988. Emergency stenting for acute occlusion after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 78, 1121–1127.
- Silber, S., Borggrefe, M., Böhm, M., Hoffmeister, H.M., Dietz, R., Ertl, G., Heusch, G., 2007. Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES): Eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien mit 28.984 Patienten. *Kardiologie* 1, 84–111.
- Silber, S., Serruys, P.W., Leon, M.B., Meredith, I.T., Windecker, S., Neumann, F.-J., Belardi, J., Widimsky, P., Massaro, J., Novack, V., Yeung, A.C., Saito, S., Mauri, L., 2013. Clinical Outcome of Patients With and Without Diabetes Mellitus After Percutaneous Coronary Intervention With the Resolute Zotarolimus-Eluting Stent. *JACC Cardiovasc. Interv.* 6, 357–368.

- Silber, S., Kirtane, A.J., Belardi, J.A., Liu, M., Brar, S., Rothman, M., Windecker, S., 2014. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *Eur. Heart J.* 35, 1949–1956.
- Smits, P.C., Kedhi, E., Royaards, K.-J., Joesoef, K.S., Wassing, J., Rademaker-Havinga, T.A.M., McFadden, E., 2011. 2-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 11–18.
- Statistisches Bundesamt, 2016. Todesursachen in Deutschland, Fachserie 12, Reihe 4, 2014, S22.
- Statistisches Bundesamt, 2018. Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesursachen - Statistisches Bundesamt (Destatis) [Online im Internet.] URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html> [Stand: 02.05.2018 20:14].
- Stefanini, G.G., Byrne, R.A., Serruys, P.W., de Waha, A., Meier, B., Massberg, S., Juni, P., Schomig, A., Windecker, S., Kastrati, A., 2012. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur. Heart J.* 33, 1214–1222.
- Stefanini, G., Byrne, R., Windecker, S., Kastrati, A., 2017. State of the art: coronary artery stents – past, present and future. *EuroIntervention* 13, 706–716.
- Steinhubl SR, Berger PB, Mann III J, 2002. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 288(19):2411-2420.
- Stettler, C., Wandel, S., Allemann, S., Kastrati, A., Morice, M.C., Schömig, A., Pfisterer, M.E., Stone, G.W., Leon, M.B., de Lezo, J.S., Goy, J.-J., Park, S.-J., Sabaté, M., Suttorp, M.J., Kelbaek, H., Spaulding, C., Menichelli, M., Vermeersch, P., Dirksen, M.T., Cervinka, P., Petronio, A.S., Nordmann, A.J., Diem, P., Meier, B., Zwahlen, M., Reichenbach, S., Trelle, S., Windecker, S., Juni, P., 2007. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *The Lancet* 370, 937–948.
- Stone, G.W., Ellis, S.G., Cox, D.A., Hermiller, J., O’Shaughnessy, C., Mann, J.T., Turco, M., Caputo, R., Bergin, P., Greenberg, J., 2004. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 350, 221–231.
- Stone, G.W., Moses, J.W., Ellis, S.G., Schofer, J., Dawkins, K.D., Morice, M.-C.,

- Colombo, A., Schampaert, E., Grube, E., Kirtane, A.J., 2007a. Safety and efficacy of sirolimus-and paclitaxel-eluting coronary stents. *N. Engl. J. Med.* 356, 998–1008.
- Stone, G.W., Ellis, S.G., Colombo, A., Dawkins, K.D., Grube, E., Cutlip, D.E., Friedman, M., Baim, D.S., Koglin, J., 2007b-06-05. Offsetting Impact of Thrombosis and Restenosis on the Occurrence of Death and Myocardial Infarction After Paclitaxel-Eluting and Bare Metal Stent Implantation. *Circulation* 115, 2842–2847.
- Stone, G.W., Lansky, A.J., Pocock, S.J., Gersh, B.J., Dangas, G., Wong, S.C., Witzenbichler, B., Guagliumi, G., Peruga, J.Z., Brodie, B.R., 2009. Paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 360, 1946–1959.
- Stone, G.W., Kedhi, E., Kereiakes, D.J., Parise, H., Fahy, M., Serruys, P.W., Smits, P.C., 2011. Differential Clinical Responses to Everolimus-Eluting and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents in Patients With and Without Diabetes Mellitus. *Circulation* 124, 893–900.
- Stone, G.W., Sabik, J.F., Serruys, P.W., Simonton, C.A., Généreux, P., Puskas, J., Kandzari, D.E., Morice, M.-C., Lembo, N., Brown, W.M., Taggart, D.P., Banning, A., Merkely, B., Horkay, F., Boonstra, P.W., van Boven, A.J., Ungi, I., Bogáts, G., Mansour, S., Noiseux, N., Sabaté, M., Pomar, J., Hickey, M., Gershlick, A., Buszman, P., Bochenek, A., Schampaert, E., Pagé, P., Dressler, O., Kosmidou, I., Mehran, R., Pocock, S.J., Kappetein, A.P., 2016. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* 375, 2223–2235.
- Suzuki, Y., Ikeno, F., Koizumi, T., Tio, F., Yeung, A.C., Yock, P.G., Fitzgerald, P.J., Fearon, W.F., 2008. In Vivo Comparison Between Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound for Detecting Small Degrees of In-Stent Neointima After Stent Implantation. *JACC Cardiovasc. Interv.* 1, 168–173.
- Tada, T., Byrne, R.A., Cassese, S., King, L., Schulz, S., Mehilli, J., Schömig, A., Kastrati, A., 2013a. Comparative efficacy of 2 zotarolimus-eluting stent generations: Resolute versus endeavor stents in patients with coronary artery disease. *Am. Heart J.* 165, 80–86.
- Tada, T., Byrne, R.A., Simunovic, I., King, L.A., Cassese, S., Joner, M., Fusaro, M., Schneider, S., Schulz, S., Ibrahim, T., Ott, I., Massberg, S., Laugwitz, K.-L., Kastrati, A., 2013b. Risk of Stent Thrombosis Among Bare-Metal Stents, First-Generation Drug-Eluting Stents, and Second-Generation Drug-Eluting Stents. *JACC Cardiovasc. Interv.* 6, 1267–1274.
- Tada, T., Kastrati, A., Byrne, R.A., Schuster, T., Cuni, R., King, L.A., Cassese, S., Joner, M., Pache, J., Massberg, S., Schömig, A., Mehilli, J., 2014. Randomized

comparison of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer versus everolimus-eluting stents with permanent polymer coatings assessed by optical coherence tomography. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 30, 495–504.

- Tanaka, N., Terashima, M., Rathore, S., Itoh, T., Habara, M., Nasu, K., Kimura, M., Itoh, T., Kinoshita, Y., Ehara, M., Tsuchikane, E., Asakura, K., Asakura, Y., Katoh, O., Suzuki, T., 2010. Different Patterns of Vascular Response Between Patients With or Without Diabetes Mellitus After Drug-Eluting Stent Implantation. *JACC Cardiovasc. Interv.* 3, 1074–1079.
- Taniwaki, M., Radu, M.D., Zaugg, S., Amabile, N., Garcia-Garcia, H.M., Yamaji, K., Jørgensen, E., Kelbæk, H., Pilgrim, T., Caussin, C., Zanchin, T., Veugeois, A., Abildgaard, U., Jüni, P., Cook, S., Koskinas, K.C., Windecker, S., Räber, L., 2016. Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography. *CLINICAL PERSPECTIVE. Circulation* 133, 650–660.
- Tearney, G.J., Regar, E., Akasaka, T., Adriaenssens, T., Barlis, P., Bezerra, H.G., Bouma, B., Bruining, N., Cho, J., Chowdhary, S., Costa, M.A., de Silva, R., Dijkstra, J., Di Mario, C., Dudeck, D., Falk, E., Feldman, M.D., Fitzgerald, P., Garcia, H., Gonzalo, N., Granada, J.F., Guagliumi, G., Holm, N.R., Honda, Y., Ikeno, F., Kawasaki, M., Kochman, J., Koltowski, L., Kubo, T., Kume, T., Kyono, H., Lam, C.C.S., Lamouche, G., Lee, D.P., Leon, M.B., Maehara, A., Manfrini, O., Mintz, G.S., Mizuno, K., Morel, M., Nadkarni, S., Okura, H., Otake, H., Pietrasik, A., Prati, F., Räber, L., Radu, M.D., Rieber, J., Riga, M., Rollins, A., Rosenberg, M., Sirbu, V., Serruys, P.W.J.C., Shimada, K., Shinke, T., Shite, J., Siegel, E., Sonada, S., Suter, M., Takarada, S., Tanaka, A., Terashima, M., Troels, T., Uemura, S., Ughi, G.J., van Beusekom, H.M.M., van der Steen, A.F.W., van Es, G.-A., van Soest, G., Virmani, R., Waxman, S., Weissman, N.J., Weisz, G., 2012. Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography Studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59, 1058–1072.
- Tian, F., Chen, Y., Liu, H., Zhang, T., Guo, J., Jin, Q., 2014. Assessment of Characteristics of Neointimal Hyperplasia after Drug-Eluting Stent Implantation in Patients with Diabetes Mellitus: An Optical Coherence Tomography Analysis. *Cardiology* 128, 34–40.
- Tittelbach, M., Diener, T., 2011. Orsiro - The First Hybrid Drug-eluting Stent, Opening Up a New Class of Drug-eluting Stents for Superior Patient Outcomes. *Interv. Cardiol.* 6, 142–144.
- Udipi, K., Melder, R., Chen, M., Cheng, P., Hezi-Yamit, A., Sullivan, C., Wong, J., Wilcox, J., 2007. The next generation Endeavor Resolute Stent: role of the BioLinx™ Polymer System. *EuroIntervention* 3, 137–139.
- Udipi, K., Chen, M., Cheng, P., Jiang, K., Judd, D., Caceres, A., Melder, R.J., Wilcox,

J.N., 2008. Development of a novel biocompatible polymer system for extended drug release in a next-generation drug-eluting stent. *J. Biomed. Mater. Res. A* 85A, 1064–1071.

Valgimigli, M., Tebaldi, M., Borghesi, M., Vranckx, P., Campo, G., Tumscitz, C., Cangiano, E., Minarelli, M., Scalone, A., Cavazza, C., Marchesini, J., Parrinello, G., 2014a. Two-Year Outcomes After First- or Second-Generation Drug-Eluting or Bare-Metal Stent Implantation in All-Coroner Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc. Interv.* 7, 20–28.

Valgimigli, M., Sabate, M., Kaiser, C., Brugaletta, S., de la Torre Hernandez, J.M., Galatiús, S., Cequier, A., Eberli, F., de Belder, A., Serruys, P.W., Ferrante, G., 2014b. Effects of cobalt-chromium everolimus eluting stents or bare metal stent on fatal and non-fatal cardiovascular events: patient level meta-analysis. *BMJ* 349, 6427–6427.

Valgimigli, M., Bueno, H., Byrne, R.A., Collet, J.-P., Costa, F., Jeppsson, A., Jüni, P., Kastrati, A., Kolh, P., Mauri, L., Montalescot, G., Neumann, F.-J., Petricevic, M., Roffi, M., Steg, P.G., Windecker, S., Zamorano, J.L., Levine, G.N., ESC Scientific Document Group, Badimon, L., Vranckx, P., Agewall, S., Andreotti, F., Antman, E., Barbato, E., Bassand, J.-P., Bugiardini, R., Cikirikcioglu, M., Cuisset, T., De Bonis, M., Delgado, V., Fitzsimons, D., Gaemperli, O., Galiè, N., Gilard, M., Hamm, C.W., Ibanez, B., Iung, B., James, S., Knuuti, J., Landmesser, U., Leclercq, C., Lettino, M., Lip, G., Piepoli, M.F., Pierard, L., Schwerzmann, M., Sechtem, U., Simpson, I.A., Uva, M.S., Stabile, E., Storey, R.F., Tendera, M., Van de Werf, F., Verheugt, F., Aboyans, V., Windecker, S., Aboyans, V., Agewall, S., Barbato, E., Bueno, H., Coca, A., Collet, J.-P., Coman, I.M., Dean, V., Delgado, V., Fitzsimons, D., Gaemperli, O., Hindricks, G., Iung, B., Jüni, P., Katus, H.A., Knuuti, J., Lancellotti, P., Leclercq, C., McDonagh, T., Piepoli, M.F., Ponikowski, P., Richter, D.J., Roffi, M., Shlyakhto, E., Simpson, I.A., Zamorano, J.L., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Windecker, S., Aboyans, V., Agewall, S., Barbato, E., Bueno, H., Coca, A., Collet, J.-P., Coman, I.M., Dean, V., Delgado, V., Fitzsimons, D., Gaemperli, O., Hindricks, G., Iung, B., Jüni, P., Katus, H.A., Knuuti, J., Lancellotti, P., Leclercq, C., McDonagh, T., Piepoli, M.F., Ponikowski, P., Richter, D.J., Roffi, M., Shlyakhto, E., Simpson, I.A., Zamorano, J.L., ESC National Cardiac Societies, Roithinger, F.X., Aliyev, F., Stelmashok, V., Desmet, W., Postadzhiyan, A., Georghiou, G.P., Motovska, Z., Grove, E.L., Marandi, T., Kiviniemi, T., Kedev, S., Gilard, M., Massberg, S., Alexopoulos, D., Kiss, R.G., Gudmundsdottir, I.J., McFadden, E.P., Lev, E., De Luca, L., Sugraliyev, A., Haliti, E., Mirrakhimov, E., Latkovskis, G., Petruskiene, B., Huijnen, S., Magri, C.J., Cherradi, R., Ten Berg, J.M., Eritsland, J., Budaj, A., Aguiar, C.T., Duplyakov, D., Zavatta, M., Antonijevic, N.M., Motovska, Z., Fras, Z., Montoliu, A.T., Varenhorst, C., Tsakiris, D., Addad, F., Aydogdu, S., Parkhomenko, A., Kinnaird, T., 2018. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 39, 213–260.

- van Werkum, J.W., Heestermans, A.A., Zomer, A.C., Kelder, J.C., Suttorp, M.-J., Rensing, B.J., Koolen, J.J., Brueren, B.R.G., Dambrink, J.-H.E., Hautvast, R.W., Verheugt, F.W., ten Berg, J.M., 2009. Predictors of Coronary Stent Thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 53, 1399–1409.
- Vlachojannis, G.J., Smits, P.C., Hofma, S.H., Togni, M., Vázquez, N., Valdés, M., Voudris, V., Slagboom, T., Goy, J.-J., den Heijer, P., van der Ent, M., 2017. Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stents Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease: Final 5-Year Report From the COMPARE II Trial (Abluminal Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc. Interv.* 10, 1215–1221.
- von Birgelen, C., Basalus, M.W.Z., Tandjung, K., van Houwelingen, K.G., Stoel, M.G., Louwerenburg, J. (Hans. W., Linssen, G.C.M., Saïd, S.A.M., Kleijne, M.A.W.J., Sen, H., Löwik, M.M., van der Palen, J., Verhorst, P.M.J., de Man, F.H.A.F., 2012. A Randomized Controlled Trial in Second-Generation Zotarolimus-Eluting Resolute Stents Versus Everolimus-Eluting Xience V Stents in Real-World Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59, 1350–1361.
- von Birgelen, C., Sen, H., Lam, M.K., Danse, P.W., Jessurun, G.A.J., Hautvast, R.W.M., van Houwelingen, G.K., Schramm, A.R., Gin, R.M.T.J., Louwerenburg, J.W., de Man, F.H.A.F., Stoel, M.G., Löwik, M.M., Linssen, G.C.M., Saïd, S.A.M., Nienhuis, M.B., Verhorst, P.M.J., Basalus, M.W.Z., Doggen, C.J.M., Tandjung, K., 2014. Third-generation zotarolimus-eluting and everolimus-eluting stents in all-comer patients requiring a percutaneous coronary intervention (DUTCH PEERS): a randomised, single-blind, multicentre, non-inferiority trial. *The Lancet* 383, 413–423.
- von Birgelen, C. von, Kok, M.M., Heijden, L.C. van der, Danse, P.W., Schotborgh, C.E., Scholte, M., Gin, R.M.T.J., Somi, S., Houwelingen, K.G. van, Stoel, M.G., Man, F.H.A.F. de, Louwerenburg, J. (Hans) W., Hartmann, M., Zocca, P., Linssen, G.C.M., Palen, J. van der, Doggen, C.J.M., Löwik, M.M., 2016a. Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in allcomers with coronary artery disease (BIO-RESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet* 388, 2607–2617.
- von Birgelen C., van Der Heijden L., Basalus M., Kok M., Sen H., Stoel M., Van Houwelingen G., Wiggers R., Linssen G., Tandjung K., Doggen C., Van Der Palen J., Löwik M, 2016b. EuroIntervention Clinical event rates and chest pain five years after treatment with durable polymer zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents in participants of the randomised TWENTE trial
[Online im Internet.] URL:
https://www.pconline.com/eurointervention/AbstractsEuroPCR2016_issue/abstracts-euroPCR-2016/Euro16A-OP0502/clinical-event-rates-and-chest-pain-five-

years-after-treatment-with-durable-polymer-zotarolimus-eluting-and-everolimus-eluting-coronary-stents-in-participants-of-the-randomised-twenty-trial.html [Stand: 13.05.2018 12:24].

- Waseda, K., Ako, J., Yamasaki, M., Koizumi, T., Sakurai, R., Hongo, Y., Koo, B.-K., Ormiston, J., Worthley, S.G., Whitbourn, R.J., Walters, D.L., Meredith, I.T., Fitzgerald, P.J., Honda, Y., 2011. Impact of Polymer Formulations on Neointimal Proliferation After Zotarolimus-Eluting Stent With Different Polymers: Insights From the RESOLUTE Trial. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 4, 248–255.
- Widimsky, P., Motovska, Z., Belardi, J., Serruys, P., Silber, S., Windecker, S., Neumann, F.-J., 2013. Long-term outcomes of patients receiving zotarolimus-eluting stents in ST elevation myocardial infarction, non-ST elevation acute coronary syndrome, and stable angina: Data from the Resolute program. *Int. J. Cardiol.* 168, 3522–3526.
- Windecker, S., Juni, P., 2012. 4.2 Early generation DES. *Prog. DRUG-ELUTING STENT Technol. EARLY NEW Gener.* 33, 167.
- Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J.-P., Cremer, J., Falk, V., Filippatos, G., Hamm, C., Head, S.J., Juni, P., Kappetein, a. P., Kastrati, a., Knuuti, J., Landmesser, U., Laufer, G., Neumann, F.-J., Richter, D.J., Schauerte, P., Sousa Uva, M., Stefanini, G.G., Taggart, D.P., Torracca, L., Valgimigli, M., Wijns, W., Witkowski, a., Zamorano, J.L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J.J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, a. W., Kirchhof, P., Lancellotti, P., Linhart, a., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M.F., Ponikowski, P., Sirnes, P. a., Tamargo, J.L., Tendera, M., Torbicki, a., Pepper, J., Anyanwu, a., Badimon, L., Bauersachs, J., Baumbach, a., Beygui, F., Bonaros, N., De Carlo, M., Dobrev, D., Dunning, J., Eeckhout, E., Gielen, S., Luckraz, H., Mahrholdt, H., Montalescot, G., Paparella, D., Rastan, a. J., Sanmartin, M., Sergeant, P., Silber, S., Tamargo, J., ten Berg, J., Thiele, H., van Geuns, R.-J., Wagner, H.-O., Wassmann, S., Wendler, O., 2014. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) * Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 35 (37), 2541-619.
- Wykrzykowska, J.J., Serruys, P.W., Buszman, P.E., Linke, A., Ischinger, T., Klauss, V., Eberli, F.R., Corti, R., Wijns, W., Morice, M.-C., Di Mario, C., van Geuns, R.-J.M., Van Es, G.-A., Juni, P., Windecker, S., 2011. The three year follow-up of the randomised “all-comers” trial of a biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus permanent polymer sirolimus-eluting stent (LEADERS). *EuroIntervention* 7, 789–795.

Yeh, R.W., Silber, S., Chen, L., Chen, S., Hiremath, S., Neumann, F.-J., Qiao, S., Saito, S., Xu, B., Yang, Y., Mauri, L., 2017. 5-Year Safety and Efficacy of Resolute Zotarolimus-Eluting Stent: The RESOLUTE Global Clinical Trial Program. *JACC Cardiovasc. Interv.* 10, 247–254.

Zocca, P., Kok, M.M., Tandjung, K., Danse, P.W., Jessurun, G.A.J., Hautvast, R.W.M., van Houwelingen, K.G., Stoel, M.G., Schramm, A.R., Tjon Joe Gin, R.M., de Man, F.H.A.F., Hartmann, M., Louwerenburg, J. (Hans) W., Linssen, G.C.M., Löwik, M.M., Doggen, C.J.M., von Birgelen, C., 2018. 5-Year Outcome Following Randomized Treatment of All-Comers With Zotarolimus-Eluting Resolute Integrity and Everolimus-Eluting PROMUS Element Coronary Stents. *JACC Cardiovasc. Interv.* 11, 462–469.

8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Martin W. Bergmann für die Ermöglichung dieser Arbeit, die wissenschaftliche Anleitung und die konstruktive, freundliche Unterstützung bei der Fertigstellung.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. med. Christian-H. Heeger für die zuverlässige Betreuung und die gute Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Gudrun Lietzke-Hildebrand und Dieter Hildebrand, die mir stets mit großer Herzlichkeit, Motivation und Geduld zur Seite stehen.

Ich danke zudem Moritz Deselaers, Valerie Prause, Nora Tolone, Lea Friedrich und Johannes Tress für die stützende Begleitung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten:

Christian-Hendrik Heeger, Andreas Busjahn, Laura Hildebrand, Maximillian Fenski, Felix Lesche, Felix Meincke, Karl-Heinz Kuck, and Martin Walter Bergman.
“Delayed coverage of drug eluting stents after interventional revascularization of chronic total occlusions assessed by optical coherence tomography: the ALSTER-OCT-CTO registry” *EuroIntervention* 2016;11:1004-1012

Christian-Hendrik Heeger, Felix Lesche, Maximillian Fenski, Laura Hildebrand, Robert A. Byrne, Anne-Sophie Schedifka, Alexander Ghanem, Tomohisa Tada, Felix Meincke, Andreas Busjahn, Peter Wohlmuth, Michael Joner, Karl-Heinz Kuck, and Martin W. Bergmann .
„Optical Coherence Tomography Analysis of Neointimal Tissue in Drug-Eluting Stents with Biodegradable and Durable Polymer Coatings: The ALSTER-OCT Registry“ *AsiaIntervention*. 2017; 3:41-48

Vorträge:

C.-H. Heeger, L. Hildebrand, M. Fenski, F. Lesche, A. Busjahn, F. Meincke, K.-H. Kuck, M.W. Bergmann.
„Endothelialisation of Orsiro Hybrid® and Endeavor Resolute® drug eluting stents: Analysis by optical coherence tomography –Results of the ALSTER OCT registry“
80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim (2014).

Christian-Hendrik Heeger, Andreas Busjahn, Laura Hildebrand, Maximillian Fenski, Felix Lesche, Felix Meincke, Karl-Heinz Kuck, and Martin Walter Bergmann.
“Delayed coverage of drug eluting stents after interventional revascularization of chronic total occlusions assessed by optical coherence tomography: the ALSTER-OCT-CTO registry”
EuroPCR 2014, Paris, France (2014). Abstract ID 280

Christian-H. Heeger, Felix Lesche, Maximillian Fenski, Laura Hildebrand, Robert A. Byrne, Tomohisa Tada, Felix Meincke, Andreas Busjahn, Michael Joner, Karl-H. Kuck, and Martin W. Bergmann.
“Optical Coherence Tomography-Analysis of Vascular Healing in Drug-Eluting Stents with Biodegradable and Durable Polymer Coatings: The ALSTER-OCT Registry“
81. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim (2015).

Poster-Vorträge:

C.-H. Heeger, L. Hildebrand, M. Fenski, F. Lesche, A. Busjahn, K.-H. Kuck, M.W. Bergmann.

“Delayed endothelialisation of drug eluting stents after revascularization of chronic total occlusions: Observation by intravascular optical coherence tomography - Results of the ALSTER OCT-CTO registry”
37. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Dresden (2013).

C.-H. Heeger, L. Hildebrand, M. Fenski, F. Lesche, A. Busjahn, K.-H. Kuck, M.W. Bergmann.
„Endothelialisation of Orsiro Hybrid® and Endeavor Resolute® drug eluting stents: Analysis by optical coherence tomography –Results of the ALSTER OCT registry“
37. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Dresden (2013).

C.-H. Heeger, L. Hildebrand, M. Fenski, F. Lesche, A. Busjahn, K.-H. Kuck, M.W. Bergmann.
“Delayed endothelialisation of drug eluting stents after revascularization of chronic total occlusions: Observation by intravascular optical coherence tomography - Results of the ALSTER OCT-CTO registry”
80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim (2014).

Christian-Hendrik Heeger, Andreas Busjahn, Laura Hildebrand, Maximillian Fenski, Felix Lesche, Felix Meincke, Karl-Heinz Kuck, and Martin Walter Bergmann.
"Delayed coverage of drug eluting stents after interventional revascularization of chronic total occlusions assessed by optical coherence tomography: The ALSTER-OCT-CTO registry"
38. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf (2014).

Christian-Hendrik Heeger, Felix Lesche, Maximillian Fenski, Laura Hildebrand, Felix Meincke, Karl-Heinz Kuck, and Martin Walter Bergmann.
"Comparison of sirolimus-eluting stents with biodegradable polymer versus zotarolimus-eluting stents with durable polymer assessed by optical coherence tomography: The ALSTER-OCT registry"
38. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf (2014).

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: