

Aus dem CharitéCentrum  
für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie  
Campus Virchow Klinikum  
Direktor: Prof. Dr. med. Burkert Pieske

## **Habilitationsschrift**

### **Koronare Herzerkrankung: Innovative Techniken und Strategien der interventionellen Koronardiagnostik und -therapie**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach  
Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Florian Krackhardt  
aus Konstanz**

Eingereicht: Februar 2018  
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries  
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Adnan Kastrati, München  
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Templin, Zürich

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
<b>2. Eigene Arbeiten</b>	<b>8</b>
2.1. Arteriogenese: Kollateralwachstum als „natürlicher Bypass“ im Großtiermodell	<b>8</b>
2.2. Intrakoronare Flussmessung (iFR) zur Bestimmung der hämodynamischen Relevanz intermediärer Koronarstenosierungen	<b>20</b>
2.3. Evaluation einer neuen polymerfreien Stenttechnologie bei der perkutanen Koronarintervention im Routineeinsatz	<b>33</b>
2.4. Vergleich des polymerfreien DES (PF-SES) mit dem identischen unbeschichteten Metallstent mittels Propensity Score Matching	<b>45</b>
2.5. Evaluation des polymerfreien DES (PF-SES) bei älteren und alten Patienten	<b>55</b>
2.6. Evaluation des polymerfreien DES (PF-SES) bei Patienten mit Diabetes und Dauer der postinterventionellen dualen Thrombozytenaggregationshemmung	<b>64</b>
<b>3. Diskussion</b>	<b>73</b>
<b>4. Zusammenfassung</b>	<b>84</b>
<b>5. Literatur</b>	<b>85</b>
<b>Danksagung</b>	<b>96</b>
<b>Erklärung</b>	<b>97</b>

## Abkürzungen:

ACS	akutes Koronarsyndrom
ARC	American Research Consortium
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BMS	Unbeschichteter Metallstent (Bare Metal Stent)
CTO	Chronischer Gefäßverschluss
DAPT	Therapie der dualen Thrombozytenaggregationshemmung
DES	Medikamentenfreisetzender Stent (Drug eluting stent)
ESC	European Society of Cardiology
FFR	Fraktionelle Flussreserve
iFR	Instantaneous wave-free ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
MACE	Major Adverse Event (schweres unerwünschtes kardiales Ereignis)
MRT	Magnetresonanztomographie
OAK	Orale Antikoagulation
PCI	Perkutane Koronarintervention
PF-SES	Ultra-dünner polymerfreier Sirolimus-freisetzender Stent
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
TLF	Target Lesion Failure
TLR	Target Lesion Revascularisation
TVR	Target Vessel Revascularisation

## 1. Einleitung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) als Manifestation der Atherosklerose an den epikardialen Herzkranzarterien ist eine der häufigsten Erkrankungen von Erwachsenen in Industrieländern und die Todesursache in mehr als ein Drittel der Fälle bei Menschen über 35 Jahren.<sup>1-2</sup> Die Behandlung der KHK umfasst neben einer medikamentösen Therapie interventionelle und operative Verfahren. In den letzten Jahrzehnten hat die perkutane Koronarintervention (PCI) seit der ersten Anwendung am Menschen durch Dr. Andreas Grüntzig 1977 gegenüber der Bypassoperation wesentlich an Bedeutung gewonnen. Dennoch muss für jeden Patienten individuell anhand des Ausmaßes der KHK sowie der Koronaranatomie und -morphologie die beste Behandlungsoption evaluiert werden.

Die perkutane Koronarintervention ist heute die am häufigsten an epikardialen Herzgefäßen durchgeführte Prozedur. Während bei der Behandlung des akuten Koronarsyndroms (ACS) die PCI unbestritten die Therapie der Wahl ist, wird der Nutzen der Koronarintervention und Stentimplantation bei der stabilen KHK kontrovers diskutiert.<sup>3</sup> Eine leitlinienkonforme Indikationsstellung zur PCI ist daher zwingend zu fordern und beinhaltet „eine Verbesserung der Prognose und/oder Linderung unter medikamentöser Therapie persistierender Beschwerden“.<sup>4</sup> Bei einer KHK mit stabiler Angina pectoris als typische Symptomatik einer unzureichenden Koronarperfusion des Herzmuskels ist eine perkutane Intervention einer Koronarstenosierung dann gerechtfertigt, wenn eine signifikante Koronarstenose mit einem Stenosegrad >90 % vorliegt, bei intermediären Stenosediametern zwischen 50-90% entweder nicht-invasiv ein Ischämienachweis (z.B. durch eine Ergometrie, Stressechokardiographie oder Stress-MRT) erfolgte oder wenn im Gefäß die hämodynamische Signifikanz der Stenosierung mittels Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) nachgewiesen werden kann.<sup>4-5</sup>

2008 wurde mit der SYNTAX-Studie an 3000 Patienten in Europa und den USA die Koronarintervention mit der operativen Revaskularisation verglichen. In Bezug auf die Mortalität

und Herzinfarktrate fand sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen, die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) und Stentimplantation waren die schonendere Methode und die Patienten erlitten weniger Schlaganfälle. Die PCI-Gruppe wies dagegen eine höhere Quote an Folgeeingriffen (Reinterventionen) auf. Je komplexer die Kononaranatomie und die durchzuführende Intervention sind, umso vorteilhafter erscheint die Bypass-Operation. Auch wenn die damals in dieser Studie implantierten Stents heute keine Verwendung mehr finden, basieren die Leitlinien zur Entscheidung der Revaskularisationsmethode (Bypass versus PCI) mit Bestimmung eines Scores (SYNTAX-Score) unverändert auf diesen Ergebnissen.<sup>6</sup>

Trotz Weiterentwicklung der Implantationstechniken und Stenttechnologien bleibt die interventionelle Behandlung von Patienten mit KHK weiterhin eine Herausforderung. Die alleinige visuelle Beurteilung der angiographisch diagnostizierten mittelgradigen (intermediären) Koronarstenose ist häufig unzureichend. Die intrakoronare Bestimmung der FFR erlaubt eine genauere Evaluation der hämodynamischen Signifikanz intermediärer Stenosierungen und stellt bei der Beurteilung der Signifikanz von Koronastenosen einen erheblichen Fortschritt dar, um nicht indizierte Interventionen und Stentimplantationen zu verhindern.<sup>7</sup>

Der medikamentenfreisetzende Stent (DES) neuerer Generation ist heute der Standardstent bei Koronarinterventionen. Die PTCA führte zu Wiederverengungen (Restenosierungen) oder Dissektionen der Gefäßwand mit dem Risiko eines akuten Gefäßverschlusses (Myokardinfarktes). Die unbeschichteten Bare Metal Stents (BMS), Edelstahlstents oder Kobalt-Chrom-Legierungen, werden seit 1986 implantiert und weisen eine durch überschießende Neointimabildung bedingte hohe Restenoserate (bis zu 30%) auf.<sup>8</sup> Die seit 2003 implantierten DES wiesen in zahlreichen Studien im Vergleich zum BMS eine signifikant geringere Restenosrate auf und reduzierten das Risiko einer erneuten Koronarintervention (Restenosrate <5%).<sup>9-10</sup> Das die Neointimabildung-hemmende Medikament (Immunsuppressivum) wird dabei über auf dem Stent befindliche Polymere in die Gefäßwand abgegeben. Die Polymerbeschichtung bedingt aber auch potentiell negative Auswirkungen, so wird u.a. das

Polymer für das Auftreten später und sehr später Stentthrombosen (gemäß ARC definiert als später als ein Jahr nach Implantation auftretend) verantwortlich gemacht.<sup>11-13</sup> Die immunsuppressive Beschichtung inhibiert die Neoendothelialisierung und somit die Einheilung des Stents in das Gefäß. Die verzögerte Einheilung eines DES macht im Vergleich zum unbeschichtetem BMS eine längere duale Plättchenhemmung (DAPT) notwendig, um Stentthrombosen zu verhindern. Die Dauer der DAPT richtet sich daher nach der Beschaffenheit des verwendeten Stents.<sup>14</sup> Diverse Faktoren wie z.B. ein erhöhtes Blutungsrisiko bei älteren und alten Patienten, Patienten mit gleichzeitig bestehender Indikation zur oralen Antikoagulation oder Patienten, denen eine chirurgische Operation bevorsteht, limitieren eine längere DAPT bzw. bergen nach PCI ein erhöhtes Blutungsrisiko, weswegen trotz hoher Restenose-Raten BMS noch heute implantiert werden.

Zu Hochrisiko-Populationen mit erhöhten MACE-Raten nach Koronarinterventionen, zu denen ebenso Diabetiker hinzuzurechnen sind, da diese Patienten auch nach DES-Implantation ein erhöhtes Restenose-Risiko und schlechtere Langzeitergebnisse nach Stentimplantation im Vergleich zu Nicht-Diabetiker aufweisen,<sup>15-16</sup> finden sich limitierte Studiendaten, da diese Patientengruppen häufig von randomisierten Studien ausgeschlossen wurden.

Der ideale Stent mit höchster Effizienz und Sicherheit zeichnet sich somit durch eine rasche Einheilung (kurze DAPT), geringe Thromboserate (entsprechend dem BMS) und eine geringe Neo-Intimabildung (entsprechend dem DES) aus.

Trotz aller modernen interventionellen oder operativen Revaskularisationstechniken leiden 5-20% der Patienten an einer ischämischen Herzerkrankung mit therapierefraktärer Angina pectoris, da sie nicht oder nur unzureichend behandelt werden können.<sup>17-20</sup>

Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation neuer Behandlungsstrategien und Therapieoptionen bei der Behandlung der KHK sowie die Evaluation einer neuen Stenttechnologie bei der perkutanen Koronarintervention im uneingeschränkten klinischen Routineeinsatz. Zunächst werden alternative Therapiestrategien am Großtiermodell aufgezeigt, vor deren Implementierung am

Menschen weitere präklinische Studien vorausgehen werden, die aber insbesondere für Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris eine vielversprechende Therapieoption darstellen. Zur Vermeidung nicht indizierter Stentimplantationen wird eine neue und einfacher anzuwendende invasive diagnostische Methode zur Signifikanzprüfung von Koronarstenosen aufgezeigt und mit der Standardmethode verglichen. In Bezug auf innovative Stenttechnologien wird der breitgefächerte Routine-Einsatz eines neuen Stents mit polymerfreier Beschichtung am Menschen sowie an Hoch-Risiko-Populationen (alte Patienten und Diabetes-Patienten) evaluiert und mit dem Design-identischen BMS verglichen.

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Arteriogenese: Kollateralwachstum als „natürlicher Bypass“ im Großtiermodell

Krackhardt F, Harnoss JM, Waliszewski MW, Ritter Z, Granzow S, Felsenberg D, Neumann K, Lerman LO, Hillmeister P, Gebker R, Paetsch I, Riediger F, Bramlage P, Buschmann IR.

#### **Insights into coronary collateral formation from a novel porcine semiacute infarction model.**

Coron Artery Dis. 2018;29(2):127-137. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000569>

#### *Einführung und Zusammenfassung der Ergebnisse:*

Das kardiovaskuläre System von Schwein und Mensch weisen große Ähnlichkeiten auf. Daher ist das Schwein das bevorzugte Großtiermodell zur Evaluation neuer koronarer Revascularisationsstrategien. Die therapeutische Arteriogenese, d.h. Stimulation präexistenter Kollateralgefäße im Sinne eines natürlichen Bypasses stellt dabei eine der interessantesten Strategien zur Verbesserung der Myokardperfuion dar. Während andere Tiermodelle eine deutlich ausgeprägtere Kollateralisation der Koronargefäße aufweisen, galt das Schwein über viele Jahre als ein Modell geringer koronarer Kollateralbildung.<sup>21-25</sup> Zudem findet sich eine Ischämie-induzierte Stimulation kollateraler Verbindungsgefäße erst bei hochgradigen Stenoseierungen der epikardialen Koronargefäße.

Ziel dieser Arbeit (Originalarbeit 1) war die Etablierung eines geeigneten minimal-invasiven Tiermodells, an dem mittels chronischem (den akuten Infarkt vermeidenden) Gefäßverschluss Kollateralwachstum reproduzierbar evaluiert werden kann. In diesem Tiermodell am Schwein gelingt nach minimal-invasiver Kupferstentimplantation in die linke Koronararterie der kontrollierte semi-akute Gefäßverschluss als Basis und Modell zur Erforschung therapeutischer Arteriogenese. In seriellen Untersuchungen kann am gleichen Tier die funktionelle Bedeutung des ischämisch bedingten Kollateralwachstums angiographisch und anhand der verbesserten Myokardperfusion im Stress-MRT nachgewiesen werden. Mittels Micro-CT-Analyse gelingt eindrucksvoll der Nachweis präexistenter Kollateralgefäße.



## **2.2. Intrakoronare Flussmessung (iFR) zur Bestimmung der hämodynamischen Relevanz intermediärer Koronarstenosierungen**

Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, Bhindi R, Lehman SJ, Walters D, Sapontis J, Janssens L, Vrints CJ, Khashaba A, Laine M, Van Belle E, Krackhardt F, Bojara W, Going O, Härle T, Indolfi C, Niccoli G, Ribichini F, Tanaka N, Yokoi H, Takashima H, Kikuta Y, Erglis A, Vinhas H, Canas Silva P, Baptista SB, Alghamdi A, Hellig F, Koo BK, Nam CW, Shin ES, Doh JH, Brugaletta S, Alegria-Barrero E, Meuwissen M, Piek JJ, van Royen N, Sezer M, Di Mario C, Gerber RT, Malik IS, Sharp ASP, Talwar S, Tang K, Samady H, Altman J, Seto AH, Singh J, Jeremias A, Matsuo H, Kharbanda RK, Patel MR, Serruys P, Escaned J.

### **Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI**

N Engl J Med. 2017 May 11;376(19):1824-1834. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700445>

#### *Einführung und Zusammenfassung der Ergebnisse:*

Bei stabiler KHK und angiographischem Nachweis intermediärer Koronarstenosen liegt häufig kein eindeutiger nicht-invasiver Ischämienachweis (z.B. durch Ergometrie oder Stressechokardiographie) vor, um die hämodynamische Relevanz der Stenosierung eines Koronargefäßes und den zu erwartenden Nutzen einer Koronarintervention zu beurteilen. Die alleinige visuelle Beurteilung der Angiographie ist häufig unzureichend. Die invasive intrakoronare Bestimmung der FFR erlaubt eine genauere Evaluation der hämodynamischen Signifikanz von Stenosierungen (DEFER-Studie).<sup>26</sup> In der FAME-Studie war eine FFR gesteuerte Koronarintervention bei koronarer Mehrgefäßerkrankung mit einer geringeren MACE-Rate verbunden und der alleinigen angiographischen Einschätzung eindeutig überlegen.<sup>7</sup> Gemäß den Leitlinien der ESC besteht für eine Druckdraht-gesteuerte Koronarintervention eine Klasse IA Empfehlung<sup>4</sup>, dennoch ist der Einsatz der FFR-Messung weltweit im klinischen Alltag auch in hoch entwickelten Industrieländern begrenzt und liegt bei weniger als 10% der Prozeduren.<sup>27-28</sup>

Das liegt einerseits an der zusätzlich zur Angiographie notwendigen Druckdrahtplatzierung in die stenosierte Koronararterie, auf der anderen Seite ist die intravenöse oder systemische Applikation von Adenosin notwendig (Induktion einer Hyperämie), das von den Patienten als unangenehm empfunden wird, zusätzliche Kosten verursacht und die Koronardiagnostik zeitlich verlängert.<sup>29</sup>

In der DEFINE-FLAIR-Studie (Originalarbeit 2) wird die innovative Adenosin-freie iFR Druckdrahtmessung mit der etablierten FFR-Methode zur Therapieentscheidung bei intermediären Koronarstenosierungen verglichen. An 2492 Patienten (1:1 randomisiert) war die iFR gesteuerte Koronarintervention der FFR-Messung nach einem Jahr in Bezug auf den primären Endpunkt (MACE-Rate als kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder ungeplanter Revaskularisation) nicht unterlegen, die Untersuchungszeit deutlich kürzer und die Diagnostik ohne Adenosin-Applikation wesentlich angenehmer für den Patienten.

### **2.3. Evaluation einer neuen polymerfreien Stenttechnologie bei der perkutanen Koronarintervention im Routineeinsatz**

Krackhardt F, Kočka V, Waliszewski MW, Utech A, Luster mann M, Hudec M, Studenčan M, Schwefer M, Yu J, Jeong MH, Ahn T, Wan Ahmad WA, Boxberger M, Schneider A, Leschke M.

#### **Polymer-free sirolimus-eluting stents in a large-scale all-comers population.**

Open Heart. 2017 Jun 6;4(2):e000592. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000592>

#### *Einführung und Zusammenfassung der Ergebnisse:*

DES weisen im Gegensatz zu BMS eine deutlich niedrigere Revaskularisationsrate auf. Aufgrund der verzögerten Einheilung ist aber im Vergleich zum BMS eine längere DAPT indiziert. Die Vorteile neuer Stenttechnologien in Bezug auf Beschichtung und Freisetzung des antiproliferativen Medikaments liegen bei Stents mit resorbierbarem Polymer oder polymerfreien Stents in einer besseren Einheilung in die Gefäßwand und potentiell kürzeren DAPT-Dauer und somit niedrigerem Blutungsrisiko bei möglichst gleicher Effektivität.

Das Ziel dieses nicht-selektiven („real world“) Registers (Originalarbeit 3) lag in der Evaluation der Effektivität und Sicherheit eines polymerfreien, mit Sirolimus beschichteten Stents (PF-SES), der in Bezug auf die Stent-Architektur und Stentdesign dem über Produktzyklen verwendeten BMS gleicht. Dieser Stent zeichnet sich durch ultra-dünne Wandstreben (50-60µm) aus, die die Implantation durch die dadurch gewonnene Flexibilität des Stents insgesamt aber gerade in torquierten Gefäßen erleichtern. Neu ist die polymerfreie abluminale Beschichtung mit Sirolimus und Probuco l, das zu einer leicht verzögerten Freisetzung der antiproliferativen Substanz entsprechend einem polymerbeschichteten Stent führt. In randomisierten Studien wurde die Nichtunterlegenheit dieses Stents im Vergleich zu einem heute nicht mehr verwendeten

Zweitgeneration-DES nachgewiesen.<sup>30-31</sup>

In diesem Register wurde die Wirksamkeit dieses Stents an 2877 Patienten weltweit im Routineeinsatz sowohl bei elektiven Eingriffen (stabile KHK) als auch bei der Versorgung von Patienten mit einem ACS untersucht. Kardiovaskuläre und morphologische Risikofaktoren der zu behandelnden stenosierten oder verschlossenen Gefäßabschnitte (z.B. ostiale oder Bifurkationsstenosen, CTO, diffuse Gefäßverengungen), die häufig mit einem schlechterem (Langzeit-) Ergebnis verbunden sind, führten in diesem Register nicht wie es häufig in randomisierten Stent-Studien der Fall ist zu einem Ausschluss der Patienten. Der primäre Endpunkt war die TLR-Rate, sekundäre Endpunkte umfassten die 9-Monats-MACE-Rate und die prozedurale Erfolgsrate. In vor Studienbeginn definierten Subgruppen erfolgte eine selektive Analyse von Patienten mit ACS, mit Diabetes mellitus, langstreckiger Stentimplantation sowie der DAPT-Dauer.

Bei 2877 Patienten (davon 1084 Patienten mit ACS) lag die TLR Rate bei 2,3%. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen elektiven Patienten und Patienten mit ACS. Die MACE-Rate war bei Patienten mit ACS dagegen im Vergleich erhöht. Bei Patienten mit kürzerer DAPT Dauer (<6 Monaten) fand sich im Vergleich keine erhöhte MACE-Rate.

Die Angioplastie mit einem PF-SES ist sicher und effektiv. Im täglichen Routineeinsatz weist der Stent im Gesamtkollektiv auch bei Einschluss komplexer Interventionen eine mit einem Standard-DES neuerer Generation vergleichbar geringe TLR auf.

## **2.4. Vergleich des polymerfreien DES (PF-SES) mit dem identischen unbeschichteten Metallstent mittels Propensity Score Matching**

Krackhardt F, Rosli MA, Leschke M, Schneider A, Sperling C, Heang TM, Pons M, Sousa PJ, Kherad B, Waliszewski M.

**Propensity score matched all comers population treated with ultra-thin strut bare metal and sirolimus-probucol coated drug-eluting stents of identical stent architecture.**

Catheter Cardiovascular Intervention. 2017 Sep 25. <https://doi.org/10.1002/ccd.27306>

*Einführung und Zusammenfassung der Ergebnisse:*

Die 9-Monats-MACE-Rate des PF-SES lag im unter 2.3. beschriebenen Register bereits deutlich niedriger als es von Leschke et al. für den identischen unbeschichteten BMS beschrieben ist (BMS Analogon MACE 10,2%, TLR 4,4% vs. PF-SES MACE 4,3% und TLR 2,3%).<sup>32</sup> Eine Propensity Score Analyse, bei der die Daten des PF-SES-Registers mit den BMS-Registerdaten abgeglichen werden, um vergleichbare Patienten-Gruppen zu generieren, erscheint so die einzig ethisch vertretbare Methode zu sein, um den Vorteil und klinischen Nutzen des ultradünnen Sirolimus beschichteten Stents (PF-SES) im direktem Vergleich zum BMS aufzuzeigen.

Das Ziel dieser Propensity Score Analyse (Originalarbeit 4) ist der Vergleich der Effektivität und Sicherheit der design-gleichen PF-SES und BMS. Aufgrund wesentlicher Unterschiede beider Studienkohorten, die kardiovaskulären Risikofaktoren und morphologischen Parameter der behandelten Läsion betreffend, macht eine PS Score Analyse die Daten vergleichbar. Primärer Endpunkt beider Studien war die 9-Monats-TLR-Rate. Bei statistisch vergleichbaren 490 Patienten pro Kohorte ist die TLR-Rate in der PF-SES-Gruppe signifikant niedriger als in der BMS-Gruppe (1,4% versus 4,6%, p=0,005). Ebenso zeigt sich eine signifikant geringere MACE-

Rate (3,2% versus 8,7%,  $p=0,001$ ). Dagegen unterscheidet sich die Stentthromboserate nicht signifikant (0,5% versus 1,5%,  $p=0,109$ ). Ebenso ist kein Unterschied beim Auftreten DAPT bedingter signifikanter Blutungsereignisse (BARC 1-5) festzustellen (1,8% vs. 2,7%,  $p=0,388$ ). PF-SES sind in einer PS-Score abgestimmten unselektierten Patientenpopulation im klinischen Routineeinsatz mit niedrigen TLR und MACE-Raten dem BMS-Analogon überlegen.

## 2.5. Evaluation des polymerfreien Stents bei älteren und alten Patienten

Kherad B, Waliszewski M, Leschke M, Ali Kader M, Bang LH, Ruiz-Poveda FL, Krackhardt F.

### **9-month results of polymer-free sirolimus eluting stents in young patients compared to a septuagenarian and octogenarian all-comer population**

Journal of Interventional Cardiology. 2017 Dec 4. <https://doi.org/10.1111/joic.12472>

#### *Einführung und Zusammenfassung der Ergebnisse:*

Ältere und alte Menschen mit multiplen Begleiterkrankungen zählen bei Koronarinterventionen zu den Risikopatienten. Vorhofflimmern mit zunehmender Prävalenz im Alter und der damit verbundenen Indikation zur oralen Antikoagulation erhöht das Blutungsrisiko.<sup>33-34</sup> Bei alten Patienten findet sich zudem häufig eine schwierige Koronarmorphologie, die mit einer höheren TLR-Rate und Mortalität nach Koronarintervention verbunden ist.<sup>35</sup> In randomisierten Studien ist diese Patientengruppe in der Regel unterrepräsentiert. Muss bei älteren Patienten nun mit Vorhofflimmern eine Koronarintervention durchgeführt werden, ist die Abstimmung der oralen Antikoagulation (Schlaganfallprävention) und Thrombozytenhemmung (Prävention einer Stentthrombose) oft eine Herausforderung und Risikoabwägung des präventiven Nutzens gegen das Blutungsrisiko. Daher wurde trotz der bekannt höheren Restenoserate bei älteren Patienten regelhaft ein BMS bevorzugt, um mit möglichst kurzer DAPT-Dauer das Blutungsrisiko zu minimieren. Die Verwendung eines polymerfreien DES ist nun ein vielversprechendes Konzept, das in der LEADERS FREE-Studie erstmals erfolgreich evaluiert wurde, das die Überlegenheit des beschichteten polymerfreien BioFreedom-Stents in einer Hochrisiko-Population nachweist und sich eine kurze DAPT von 4 Wochen nach Implantation dieses Stents als ausreichend und sicher erweist.<sup>36-37</sup>

Im unter 2.3. aufgeführten Register (Originalarbeit 3) wurde in einer Subgruppenanalyse die Studienpopulation der über 70- und 80-jährigen Patienten nach Koronarintervention und PF-SES-Implantation selektiv evaluiert (Originalarbeit 5). Bei 899 Patienten lag das Alter über 70 Jahren, bei 371 Patienten über 80 Jahren. Die MACE -Rate lag bei den über 80-Jährigen bei 7,2%, bei den über-70-Jährigen bei 5,3%, bei den jüngeren Patienten bei 3,0 % ( $p= 0,001$ ). Die erhöhte MACE-Rate der älteren Patienten erklärt sich hauptsächlich durch die erhöhte Gesamtmortalität dieser Population (4,4% vs. 1,9% vs. 0,6%,  $p<0,001$ ). Weiterhin ergab sich altersbedingt eine erhöhte Rate an BARC1-5 Blutungsereignissen. Dagegen unterscheidet sich die TLR oder Stentthromboserate nicht signifikant.

Zusammenfassend ist bei über 80-Jährigen die perkutane Koronarintervention mit einem PF-SES sicher und effektiv, die MACE- und Blutungsrate sind aber bei diesen Patienten im Vergleich zu jüngeren Patientengruppen erhöht.



## **2.6. Evaluation des polymerfreien Stents bei Patienten mit Diabetes und Dauer der notwendigen Thrombozytenhemmung**

Krackhardt F, Waliszewski M, Rischner J, Piot C, Pansieri M, Ruiz-Poveda FL, Boxberger M, Noutsias M, Ríos, XF, Kherad, B.

### **Nine-month clinical outcomes in patients with diabetes treated with polymer free sirolimus-eluting stents and dual-anti platelet therapy (DAPT) for 6 months versus DAPT for 12 months**

Herz. 2018 Jan 22. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4675-x>

#### *Einführung und Zusammenfassung der Ergebnisse:*

Patienten mit Diabetes mellitus, bei denen eine PCI mit Stentimplantation notwendig wird, weisen im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ebenfalls eine schlechtere Prognose auf. Auch bei diesen Patienten finden sich komplexe Gefäßmorphologien und diffuse Mehrgefäßerkrankungen, die Koronarinterventionen wie bei älteren Patienten erschweren und zu höheren MACE- und TLR-Raten im Vergleich zu Nicht-Diabetikern führen.<sup>38-39</sup> Ein weiterer möglicher Risikofaktor für das Auftreten ungünstiger Ereignisse nach Koronarintervention ist wie schon in den Vorkapiteln aufgeführt die Notwendigkeit einer verlängerten DAPT nach DES-Implantation.

Im unter 2.3. aufgeführten PF-SES-Register (Originalarbeit 3) wurde auch die Patientengruppe der Diabetiker in einer Subgruppenanalyse evaluiert (Originalarbeit 6). Ebenso wurde der Frage nachgegangen, ob bei Diabetikern nach PCI mit einem PF-SES eine verkürzte DAPT (<6 Monate) im Vergleich zu einer längeren DAPT (>6 Monate) sicher und wirksam ist. Der primäre Endpunkt ist die 9-monatige Revaskularisationsrate (TLR), sekundäre Endpunkte sind die MACE Rate und die prozedurale Erfolgsrate. 167 Diabetes-Patienten erhielten eine verkürzte DAPT (<6 Monate; S-DAPT Gruppe) und 350 Diabetes-Patienten wurden mit einer längeren DAPT (>6 Monate; L-

DAPT Gruppe) behandelt. Hinsichtlich der MACE Rate (4,6% S-DAPT; 3,1% L-DAPT,  $p=0,441$ ), der 9-monatigen Stentthrombose rate (0,8% S-DAPT; 0,3% L-DAPT,  $p=0,51$ ) oder der kumulativen Rate an Blutungskomplikationen nach 9 Monaten (5,3% S-DAPT; 3,4% L-DAPT,  $p=0,341$ ) zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend zeigen die Daten, dass der Einsatz von PF-SES in der klinischen Routine auch bei Risiko-Patienten mit Diabetes sicher und wirksam ist. Die Daten deuten an, dass eine DAPT länger als sechs Monate hinsichtlich einer reduzierten MACE oder TLR Raten nach neun Monaten keinen Vorteil aufweist.

### 3. Diskussion

Die minimal invasive perkutane Koronarintervention und deren rasante Entwicklung in den letzten Jahren stellen einen erheblichen Fortschritt bei der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Während Nutzen und Mortalitätsreduktion der PCI bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom hinreichend belegt ist, wird die PCI bei Patienten mit stabiler Angina pectoris unverändert kontrovers diskutiert.<sup>3,40-42</sup> Die Weiterentwicklung der Interventionsstrategien, -techniken und der verwendeten Stentimplantate ermöglichen heute effektive und sichere Koronarinterventionen auch bei komplexen Koronarmorphologien ebenso wie an Patienten mit hoher Komorbidität und/oder höherem Alter und sind einer operativen Revaskularisation vorzuziehen bzw. machen die Therapie überhaupt möglich. Dennoch werden neue Wege für Patienten evaluiert, die trotz aller Therapiemöglichkeiten an einer therapierefraktären Angina pectoris leiden.<sup>43-44</sup> Es ist Aufgabe der experimentellen Kardiologie, alternative Behandlungsstrategien zur Verbesserung der Koronarperfusion zu entwickeln, und der klinischen Forschung, neben der Implementierung neuer Therapiestrategien die Signifikanz von Koronarstenosierungen durch verbesserte diagnostische Methoden zu evaluieren, um nachhaltiger entscheiden zu können, ob ein Patient von einer perkutanen Intervention mit Stentimplantation oder operativer Revaskularisation einer stenosierten Koronararterie profitiert. So können nicht indizierte Revaskularisationsmaßnahmen verhindert werden. Bei nachgewiesener Interventionsindikation ermöglichen dagegen neue Stenttechnologien ein besseres Langzeitergebnis: Konkret bedeutet das geringere Revaskularisationsraten, schnellere Einheilung der Stents, Reduktion unerwünschter Ereignisse (MACE) und Blutungsereignisse durch eine „so lang wie nötig aber so kurz wie möglich“ erfolgende duale Plattchenhemmung (DAPT).

Die therapeutische Arteriogenese stellt eine aussichtsreiche Therapieoption bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris dar. Während bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit Gehtraining die Kollateralbildung verbessert und die Gehstrecke

verlängert werden kann, ist die ischämiebedingte Kollateralbildung am Herzen sehr variabel ausgeprägt und schwieriger zu stimulieren. Im Einzelfall wird der chronische Gefäßverschluss (CTO) zwar vollständig durch Kollateralbildung kompensiert (siehe Beispiel Figur 8, Originalarbeit 2), viel häufiger verursacht aber ein thrombotisch verursachter akuter Gefäßverschluss einen Myokardinfarkt mit Nekrosebildung, da die Zeit zur Proliferation und Ausbildung der Kollateralgefäße im Sinne einer adaptiven Arteriogenese und physiologischen Kompensation fehlt.<sup>45</sup> Die Pionierarbeiten von Schaper und Feigl mit Imitierung der Koronarphysiologie des Menschen im Tiermodell trugen erheblich zum Verständnis der Kollateralbildung und Myokardphysiologie bei.<sup>46-47</sup> Erst bei einem Stenosegrad >90 % des Gefäßlumens bilden sich effiziente Kollateralen aus. In diesem Fall ist die Schubspannung der Hauptstimulus für das Wachstum präexistenter Arteriolen zu effizienten Kollateralgefäßen,<sup>48</sup> d.h. die Erhöhung der Schubspannung ist ein möglicher Ansatz zur Rekrutierung von Kollateralgefäßen (Prinzip der Gegenpulsation, Modell der Herz hose).<sup>45</sup> Neben der Erhöhung der biomechanischen Schubspannung und Verbesserung der endothelialen Vasodilatation (Erhöhung der Flussreserve) ist die pharmakologische Stimulation ein alternativer Schlüssel zur Induktion von Arteriogenese, die an diversen Tieren (z.B. mittels Applikation eines „vascular growth factor“) bereits aufgezeigt werden konnte.<sup>49</sup> Dazu bedarf es der Etablierung eines Großtiermodells, das - wie es beim Schwein der Fall ist - dem menschlichen Herzen sehr ähnlich ist. Während das Hundeherz so gut kollateralisiert ist, dass es eine Okklusion eines größeren Herzkranzgefäßes vollständig kompensieren kann, gilt die Kollateralbildung am Schwein als gering ausgeprägt.<sup>22-25</sup> Das Schwein als Großtiermodell war aber aufgrund aufwendig chirurgisch zu implantierenden Gefäßokkluder, der Induktion von Infarkten mit hoher Mortalität der Tiere und der unvorhersehbaren Okklusion der Gefäße (Tage bis mehrere Wochen) für die präklinische Testung und pharmakologische Stimulation der Kollateralbildung als nicht ideal anzusehen. In der Originalarbeit 2 (siehe auch Originalarbeit<sup>50</sup>) konnte nun mithilfe eines minimal invasiven subakuten Verschlusses der Koronararterie und der Micro-CT-Aufnahmen, die bei früheren

Tiermodellen nicht zur Verfügung standen, eine über Jahre kontrovers diskutierte präexistente Kollateralbildung am Schwein eindrucksvoll nachgewiesen werden: Präexistent angelegte Kollateralgefäße versorgen die durch den chronischen Gefäßverschluss hypoperfundierte periphere Gefäßregion. Mittels serieller Untersuchungen am gleichen Tier über einen Zeitraum von 8 Wochen kann so das ischämiebedingte Wachstum präexistenter Gefäße im Sinne eines natürlichen Bypasses an den Koronararterien aufgezeigt werden. Serielle Perfusions-MRT innerhalb dieses Zeitraumes mit Nachweis einer Reduktion der Gefäßverschluss-induzierten Myokardischämie beweisen die funktionelle Bedeutung der Kollateralbildung. Mithilfe dieser Arbeit kann nun am Großtiermodell die Stimulation und Gefäßproliferation medikamentös (z.B. durch gezielte Applikation von Wachstumsfaktoren) stimuliert werden, um den Prozess einer natürlichen Bypassbildung zu beschleunigen und die therapeutische Arteriogenese bei therapierefraktärer Angina und chronischen Koronargefäßverschlüssen zu verwirklichen.<sup>45</sup>

Bei stabiler Angina pectoris ist die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz mittelgradiger Koronarstenosierungen, sofern kein Ischämienachweis vorliegt, allein mittels visueller Einschätzung der Angiographie unzureichend. Die Bestimmung der FFR unter Adenosin-induzierter Hyperämie, also des Verhältnisses des mittleren Blutdruckwertes der Aorta und der Koronararterie distal der Stenose, ist ein valides Instrument zur Entscheidung über die Interventionsnotwendigkeit mittelgradiger Stenosierungen (Klasse I A Empfehlung der ESC bei stabiler KHK).<sup>4</sup> Da die Prozedur zeitaufwendig, die Adenosingabe unangenehm für den Patienten ist und interventionelle Kardiologen der gewohnt schnellen und subjektiven visuellen angiographischen Stenoseeinschätzung mehr Vertrauen schenken, ist der Einsatz der Flussdrahtmessung im klinischen Alltag limitiert. Zudem ist die Methode durch den Aufschub von Koronarinterventionen finanziell weniger lukrativ als eine Koronarintervention. Die Messung des iFR-Index (Instantaneous wave-free Ratio) ist eine Weiterentwicklung der FFR-Flussdrahtmessung. Da die iFR Messung in einem definierten diastolischen Intervall (Wave-free Periode) erfolgt, in dem Blutdruck und -fluss proportional zueinander sind, ist die Induktion einer

Hyperämie durch Adenosin nicht notwendig. In der Originalarbeit 2 (DEFINE-FLAIR-Studie) ist die einfacher anzuwendende Methode zur Signifikanzbeurteilung mittelgradiger Stenosierungen bei 2492 randomisierten Patienten der klassischen FFR Methode in Bezug auf den kombinierten primären Endpunkt Tod, Myokardinfarkt oder ungeplante Revaskularisation nicht unterlegen. Nach einem Jahr zeigte die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse keinen signifikanten Unterschied. Erwartungsgemäß traten Adenosin induzierte Beschwerden wie Dyspnoe oder Angina während der Prozedur bei Patienten der iFR-Gruppe deutlich seltener auf (3,1% vs. 30,8%;  $p < 0,001$ ), ebenso war die mediane Prozedurdauer um 5 Minuten kürzer. Die Verwendung des iFR-Index mit einem Schwellenwert von 0,89 und einer Intervention nur bei Unterschreiten dieses Wertes führte zu signifikant weniger Koronarinterventionen als in der FFR-Gruppe. Diese Reduktion ist bemerkenswert, da sich die Ereignisraten bei Patienten, bei denen aufgrund der Flussmessungen keine Intervention durchgeführt wurden, nach einem Jahr nicht signifikant unterschieden. Die Gesamtmortalität lag mit 1,9% versus 1,1% in der iFR-Gruppe tendenziell aber nicht signifikant höher als in der FFR-Gruppe. Die ausstehenden Langzeitergebnisse (2- und 5-Jahresdaten) werden für die prognostische Wertigkeit des Aufschubs von Koronarinterventionen mittels Verwendung des iFR-Index wegweisend sein. Zeitgleich zu DEFINE-FLAIR wurden die Ergebnisse der iFR-SWEDENHEART-Studie publiziert, in die über 2000 Patienten mit intermediären Koronarstenosierungen (40-80%) randomisiert wurden und bei denen eine PCI nur bei Unterschreiten des gleichen iFR-Schwellenwertes erfolgte.<sup>51</sup> Bei ähnlichem Studiendesign und Endpunktwahl fand sich in Bezug auf die Ereignisraten nach einem Jahr ebenso kein signifikanter Unterschied. Auch in dieser Studie führte die Verwendung von Adenosin zu deutlich mehr Beschwerden während der diagnostischen Prozedur (3,0% iFR versus 68,3% FFR).

Die Leitlinienempfehlungen zur Anwendung der FFR-Methode basieren auf den Daten und Ergebnissen der FAME, FAME-2 und DEFER –Studien.<sup>7,52-54</sup> In den randomisierten Studien DEFINE-FLAIR und iFR-SWEDENHEART ist nun an mehr als 4.500 Patienten der iFR-Index zur

Beurteilung mittelgradiger Koronarstenosierungen direkt mit der FFR-Messung verglichen worden und zeigte sich einer FFR-gesteuerten Therapieentscheidung als gleichwertig. Die überzeugend niedrigen Ereignisraten und kardiovaskulären Mortalitätsraten bekräftigen die Bedeutung der physiologischen Beurteilung von intermediären Koronarstenosen bei stabiler Angina pectoris im Sinne einer modernen Revaskularisationstherapie und -strategie.<sup>55</sup>

IFR als leichter anzuwendende, kostengünstigere und für den Patienten weniger belastende Methode wird zur einer besseren Umsetzung und häufigeren leitliniengerechten Anwendung der funktionellen Beurteilung von Koronarstenosierungen in der Klinik führen. „Die FFR ist der evidenzbasierte Standard für die invasive Evaluation solcher Stenosen gewesen, aber jetzt sieht es so aus, als könne die iFR der neue Standard sein“.<sup>56</sup>

IFR erleichtert eine zielgerichtete Behandlung hämodynamisch signifikanter Stenosierungen bei Mehrgefäßerkrankungen. Die Kombination aus FFR-Messung und Anwendung des SYNTAX-Scores, der das Interventionsrisiko allein anhand des angiographischen Befundes einschätzt, ist ein rationaler Ansatz zur Beurteilung von Revaskularisationsmaßnahmen.<sup>6,57</sup> Die schnellere und einfachere iFR-Bestimmung kann nun in Verbindung mit dem SYNTAX-Score nicht behandlungsbedürftige Stenosierungen bei Mehrgefäßerkrankungen leichter identifizieren. Die Verwendung des IFR-Index wird mit Anwendung des „funktionellen SYNTAX-Scores“ die Entscheidung über die Strategie zur Behandlung von Koronarstenosierungen weiter verbessern und wesentlich beeinflussen.<sup>58</sup>

Bei seriellen Stenosierungen oder einer diffus atherosklerotisch verengten Koronararterie ermöglicht die Kombination aus Bildgebung (Angiographie und/oder intravaskulärer Ultraschall) und kontinuierlichen iFR-Messungen die genaue Diskriminierung von Koronarstenosierungen im Gefäßverlauf und erlaubt die fokale Behandlung lediglich des hämodynamisch bedeutsamen ischämieinduzierenden Gefäßbereichs (culprit lesion). So lassen sich stentinduzierte Folgeeingriffe reduzieren, da die Stentlänge mit der TLR- und TVR-Rate korreliert.<sup>59</sup>

Ist eine Koronarintervention indiziert, wird nach den neuesten Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) die Verwendung eines medikamenten beschichteten Stents (DES) als Goldstandard empfohlen<sup>4</sup>. Die Publikation der NORSTENT-Studie, bei der sich nach BMS oder DES Implantation die Gesamtmortalität und Myokardinfarktrate nicht unterschied, führte zu einer erneuten kontroversen Diskussion über die Verwendung von unbeschichteten Metallstents.<sup>60-62</sup> Die Restenoserate war jedoch auch in dieser Studie nach BMS-Implantation signifikant höher als nach DES-Implantation. Wichtige Angaben zu Restenose-Prädiktoren nach Stentimplantation wie der Gefäßdiameter finden sich nicht.<sup>63</sup> Auch nach BMS-Implantation wurden die Patienten gleich der DES-Gruppe über eine längere Zeit mit einer dualen Plättchenhemmung behandelt. Darin liegt aber gerade ein wesentlicher Vorteil eines unbeschichteten Stents: die Patienten müssen nach Implantation nur 4 Wochen dual antithrombozytär behandelt werden, da der Stent nach diesem Zeitraum als endothelialisiert gilt. Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko erwies sich der erste verfügbare polymerfreie DES (BioFreedom) im Vergleich zu einem BMS in Bezug auf Sicherheit und Effektivität überlegen, die DAPT wurde auf einen Monat reduziert.<sup>36-37</sup> Die Effektivität eines DES mit geringen TLR- und MACE-Raten ist aber nicht nur von den verwendeten Immunsuppressiva und deren Freisetzungskinetik, sondern auch erheblich von der Stentarchitektur sowie Stentstrebendicke und den damit verbundenen Implantationseigenschaften der Stents abhängig. Der im Register der Originalarbeit 3 verwendete PF-SES ist ein mit Sirolimus und Probucol als Hilfsstoff (Excipient) nur an der abluminalen Oberfläche beschichteter polymerfreier Stent. Mit der Probucol bedingten leicht verzögerten Sirolimusfreisetzung ist der Stent mit einem DES, beschichtet mit dauerhaftem Polymer, vergleichbar und unterscheidet sich von anderen polymerfreien DES. Effektivität und Sicherheit dieses Stents wurden in randomisierten, kontrollierten Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu fünf Jahren nachgewiesen.<sup>30-31</sup> In der Originalarbeit 3 wurde der Einsatz dieses innovativen Stents im klinischen Alltag ohne Ausschluss von Risikopopulationen oder komplexen Koronarmorphologien, wie es bei randomisierten Studien häufig der Fall ist, in



einem weltweiten prospektiven Register evaluiert. Implantationseigenschaften entsprechend einem unbeschichteten Metallstent, eine hohe prozedurale Erfolgsrate und Langzeitergebnisse wie nach DES-Implantation weisen auf den klinischen Benefit des PF-SES sowohl während der Prozedur als auch im Langzeitverlauf hin. Die Daten unserer Registerarbeit empfehlen diese Stenttechnologie so für einen breiten klinischen Einsatz und nicht nur für Hochrisikopatienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. Im Vergleich zur ISAR-TEST 5 Studie zeigt unser Register mit einer auf klinischen Beschwerden basierenden Indikation zur Reangiographie und Intervention eine vergleichsweise niedrige TLR- Rate (2,3% nach 9 Monaten versus 10,3% nach 12 Monaten). Das ist dadurch erklärbar, dass bei der ISAR-TEST-Studie nach 9 Monaten bei allen Patienten eine erneute invasive Diagnostik erfolgte und nicht nur bei Auftreten von Beschwerden. Die Reangiographie und visuelle Stenose-Beurteilung erhöhen die Reinterventionsrate (Occulostenotic reflex) und es ist zu vermuten, dass eine obligate Flussdrahtmessung wie in Originalarbeit 2 beschrieben diese Rate an Reinterventionen reduziert hätte.

Da der PF-SES auch bei Restenose-Prädiktoren wie komplexe Interventionen bei CTO, ostialen Stenosen, Bifurkationsstenosen, langstreckigen Stenosen sowie In-Stent-Restenosen vergleichbar niedrige TLR- und MACE-Raten aufweist, unterstreicht unsere Registerarbeit den praktischen Nutzen eines polymerfreien Stents im klinischen Alltag.

In Originalarbeit 4 erfolgt eine Propensity Score Matching Analyse (PS) unserer Registerdaten (Originalarbeit 3) mit Registerdaten des identischen unbeschichteten Metallstents.<sup>32</sup> Die Propensity-Score-Methode kann eine randomisierte Studie nicht ersetzen, mit Hilfe der Matching Methode (PS matching) lassen sich aber beide Therapiegruppen hinsichtlich der Risikofaktoren vergleichen.<sup>64</sup> Die Daten der unterschiedlichen BMS- und DES-Kohorten werden vergleichbar, da endpunktrelevante Faktoren wie kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus oder Rate an ACS-Patienten) und morphologische Parameter (Stenosenlänge oder Koronargefäßdiameter der behandelten Gefäßes) mit der Propensity Score und Matching Analyse adjustiert werden. Die

Aussagekraft des Modells ist umso größer, umso besser die erheblichen Unterschiede der Patientenmerkmale beider Gruppen ausbalanciert werden.

Beim PS-Matching werden Patienten, für die kein Matching Partner gefunden wird, ausgeschlossen, was zu einer Verringerung der Fallzahl führt. In der Originalarbeit 4 wurden so 490 von möglichen 783 Patientenpaaren analysiert. Die Patientenmerkmale werden vor und nach dem PS Matching dargestellt, um das "Matching" zu veranschaulichen (siehe Tabelle 3+4 sowie Figur 2, Originalarbeit 4). Identifizierte Störgrößen wie Stenosenlänge, Gefäßdiameter, Anteil an Patienten mit ACS sowie Diabetes mellitus wurden ausbalanciert und adjustiert. Unterschiede bei der morphologischen Komplexität des intervenierten Gefäßes konnten dagegen nicht ausbalanciert werden, da signifikant häufiger komplexe Interventionen an ostialen Gefäßstenosierungen oder Gefäßbifurkationen im PF-SES Register erfasst wurden.

Die Originalarbeit 4 ermöglicht den direkten Vergleich eines identischen Stents mit und ohne Medikamentenbeschichtung. Der PF-SES und sein BMS-Vorgänger-Stent weisen gleich hohe Erfolgsraten bei der Implantation auf. Das ist mit dem gleichem Stentdesign, derselben Crimptechnik bei der Produktion, demselben Stentballon und Implantationssystem erklärbar. Die Polymerbeschichtung eines DES beeinträchtigt die Implantationseigenschaften eines Stents. Der PF-SES mit polymerfreier Sirolimus-Beschichtung weist trotz komplexerer Interventionen im PF-SES-Register im Vergleich zum identischen BMS signifikant geringere MACE- und TLR-Raten auf und beweist im direkten Vergleich eindrucksvoll den Vorteil des beschichteten Stents. Unterschiede in der Stentarchitektur und -design könnten somit die Unterschiede unserer Daten zu den Ergebnissen der LEADERS FREE und der NORSTENT Studie erklären.<sup>60</sup> So bekräftigt unsere Arbeit die These von Vora et al., dass in der modernen Koronarintervention der BMS keine Rolle mehr spielt.<sup>62</sup>

Die PS Score Analyse ist eine valide Methode zur Beurteilung von Daten aus nicht randomisierten Beobachtungsstudien. Das PS Matching verhindert aber Aussagen über Subgruppen. Daher liegt

der Fokus in den Originalarbeiten 5 und 6 auf die Verwendung des Stents in Hochrisiko-Gruppen wie Patienten höheren Alters und Diabetes mellitus.

Zu perkutanen Koronarinterventionen bei älteren und alten Menschen finden sich bis heute nur wenige Studien bzw. Subgruppenanalysen. Die Altersgruppe ist in randomisierten Studien häufig nur unzureichend abgebildet, da die PCI bei alten und sehr alten Patienten aufgrund des erhöhten Risikos (Komorbiditäten) und der meist komplexeren Anatomie (torquierte, kalzifizierte oder diffus verengte Gefäße) mit einer höheren TLR-Rate und Mortalität verbunden ist.<sup>35</sup> Daher sind in dieser Population Register-Daten sehr hilfreich. Degano et al. konnte an 80.000 Patienten mit ACS, die in Gruppen über und unter 75 Jahren eingeteilt wurden, aufzeigen, dass die PCI die Krankenhausmortalität unabhängig von Risikoprädiktoren wie Alter, Geschlecht, Diabetes und Nierenerkrankungen reduziert.<sup>65</sup> Dennoch ist die periinterventionelle Mortalität bei den über 80-jährigen Patienten mit ACS im Vergleich zur jüngeren Population erhöht.<sup>66</sup> Je älter der Patient ist, desto höher ist zudem die Prävalenz von Vorhofflimmern und umso häufiger besteht die Indikation zur OAK.<sup>67</sup> Entsprechend den neuen ESC-Leitlinien zur DAPT bei koronarer Herzerkrankung kann bei diesen Patienten eine effektive DAPT zusätzlich zur OAK (Triple-Therapie) auch nach Stentimplantation mit einem Standard-DES mit einem Monat kurz gehalten werden.<sup>14</sup> Dennoch ist das postinterventionelle Management nach PCI und Stentimplantation eine Herausforderung für den interventionellen Kardiologen und erfordert ein behutsames Abwägen zwischen DAPT-Dauer und Blutungsrisiko, die optimale Dauer einer DAPT ist aktuell selbst für den Standard DES mit dauerhaftem Polymer nicht sicher zu definieren.<sup>68</sup> Während bei Patienten mit einem ACS die DAPT für 12 Monate (Klasse IA-Empfehlung) bzw. bei erhöhtem Blutungsrisiko für 6 Monate (Klasse IIa) unabhängig vom Stent (BMS/DES) empfohlen wird, wird eine Verkürzung der DAPT nach PCI mit einem DES bei Patienten mit stabiler KHK und erhöhtem Blutungsrisiko unter 6 Monate kontrovers diskutiert (Klasse IIb/III-Empfehlung).<sup>14</sup> Daher ist die Implantationsrate eines BMS und der damit verbundenen kurzen DAPT in den Hochrisiko-Population unverändert hoch. Das spiegelt sich auch in der Originalarbeit 4 wieder: Das Alter der BMS Gruppe lag deutlich

höher als das der PF-SES-Gruppe ( $70,2 \pm 12,8$  vs.  $67,7 \pm 11,1$  Jahre,  $p=0,001$ ). Die Priorität bei der Behandlung der alten Patienten liegt in der Vermeidung von Blutungsepisoden, ein erhöhtes Reinterventionsrisiko wird bewusst in Kauf genommen. Mit Originalarbeit Nr. 5 werden erstmalig Daten zum 9- Monats-Follow-Up nach PF-SES-Implantation bei alten und sehr alten Menschen im Rahmen des Gesamtregisters (Originalarbeit 3) analysiert. Bei 694 Patienten im Alter 70-79 und 71- $\geq$ 80-jährigen Patienten fanden sich vergleichbare TLR- und Stentthromboseraten, die MACE, Blutungsraten und die Gesamtmortalität waren dagegen im Vergleich zum jüngeren Kollektiv erhöht. Neben der damit nachgewiesenen Effektivität dieses Stents bei älteren und alten Menschen ist die Mortalität im Vergleich zu den von Lopez-Palop et al. beschriebenen Daten deutlich niedriger (18,0 % DES, 19,0 BMS versus 4,4 %).<sup>69</sup> Die höheren Blutungsraten bei alten Patienten bekräftigen den Ansatz, mit neuen polymerfreien Stents die Langzeitergebnisse nach PCI zu verbessern und die DAPT-Dauer so kurz wie möglich zu halten.

Die Implantation von DES führt im Vergleich zum BMS zu einer Abnahme der Restenoserate sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern.<sup>70-75</sup> Metaanalysen ergaben ein differenzierteres Bild, der Benefit des DES bei dieser Hochrisiko-Population scheint kein Klasseneffekt und abhängig vom verwendeten DES zu sein. Die DES-Implantation bewirkte bei über 10.000 Patienten, eingeschlossen in 42 randomisierte Studien, im Vergleich zum BMS eine TVR-Reduktion zwischen 37% und 69%.<sup>76</sup> Dabei scheinen DES neuerer Generationen wesentlich zu diesem verbesserten Outcome nach PCI bei Diabetikern beizutragen. Ob Diabetes mellitus weiterhin als ein Risikofaktor für erhöhte MACE und TLR-Raten anzusehen ist, muss anhand der niedrigen MACE Raten nach PCI mit modernen Stents bezweifelt werden. Colomobo et al. wiesen bei Verwendung eines polymerfreien DES niedrige TVF-Raten nach.<sup>77</sup> In unserem Register zeigte sich ebenfalls kein Unterschied hinsichtlich der MACE-Raten zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern, in Einklang mit den Daten der ISAR-TEST 5 Diabetiker Subgruppenanalyse und den Daten von Colombo et al.<sup>77-78</sup>

Die Verwendung eines PF-SES bietet bei gleicher Effektivität eines Standard-DES die Option einer reduzierten DAPT-Dauer. Unsere Registerdaten weisen auch bei Hochrisiko-Populationen darauf hin. In präklinischen Studien am Großtiermodell Schwein, mit dem Stenteigenschaften wie Inflammation, Endothelialisierung und Neo-Intimabildung detailliert beurteilt werden können<sup>79-80</sup>, zeigte der PF-SES eine BMS-artige schnelle Endothelialisierung, Restenosierung und Inflammationsindex waren aber im Vergleich zu einem DES mit dauerhaftem Polymer deutlich geringer ausgeprägt (Krackhardt et al. submitted). Die Endothelialisierung eines Stents am Tiermodell (Schwein) ist der wichtigste Indikator präklinischer DES-Forschung.<sup>81</sup> Die intraluminale Stentabdeckung ist der wichtigste histopathologische Indikator einer Stentthrombose im Schweinmodell.<sup>82</sup> Der Endothelialisierungsgrad im Tiermodell, Registerdaten sowie randomisierte Studien werden neben neuen intrakoronaren Bildgebungsverfahren wie z.B. OCT eine für den Patienten sichere Differenzierung der notwendigen DAPT-Dauer ermöglichen.

Die neuen Stenttechnologien limitieren den Einsatz eines BMS bzw. machen den "dienstältesten" Stent entbehrlich, da die DAPT Dauer signifikant verkürzt werden kann (Originalarbeit 3-6, LEADERS FREE-, ZEUS- und SENIOR-Studie).<sup>36,83-84</sup>

#### **4. Zusammenfassung**

Die PCI ist die am häufigsten an epikardialen Herzgefäßen durchgeführte Prozedur zur Behandlung der KHK. Bei Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris stellt die therapeutische Arteriogenese eine aussichtsreiche Therapieoption dar. Im Großtiermodell am Schwein werden mittels Micro-CT-Analyse präexistente Kollateralgefäße und mittels MRT deren funktionelle Bedeutung nachgewiesen. Ein minimalinvasives Tiermodell mit perkutan interventionell induziertem kontrollierten CTO-artigen Koronargefäßverschluss und seriellen Verlaufsbeobachtungen am gleichen Tier ist die Voraussetzung für die Beurteilung und Stimulation von Kollateralwachstum und der Entwicklung eines natürlichen Koronararterienbypasses am menschlichen Herzen.

Bei stabiler Angina pectoris ist die angiographische Beurteilung und Stenosegradeinschätzung von mittelgradigen Koronarstenosierungen nicht ausreichend. Die Bestimmung der FFR ist indiziert, um die hämodynamische Relevanz und Interventionsnotwendigkeit dieser Koronareinengungen beurteilen und nicht indizierte Revaskularisationsmaßnahmen ohne Nutzen für den Patienten abzuwenden zu können. Trotz Klasse IA Empfehlung der ESC ist die Implementierung der FFR-Index-Methode im klinischen Alltag aber unzureichend. IFR als leichter anzuwendende, kostengünstigere und für den Patienten weniger belastende Methode ist der FFR-Messung als gleichrangig anzusehen und kann als potentiell neuer Standard zu einer besseren Umsetzung und häufigeren leitliniengerechten Anwendung der funktionellen Beurteilung von Koronarstenosierungen in der Klinik führen.

Bei indizierter PCI ermöglichen innovative Stenttechnologien bei gleicher Effektivität verglichen zu einem Standard-DES eine schnellere Stent-Einheilung mit verkürzter DAPT-Dauer und niedrigerem Blutungsrisiko. Das an mehr als 2500 Patienten prospektiv durchgeführte PF-SES Register belegt den Nutzen und Vorteil dieses polymerfreien Stents im unselektierten klinischen Alltag. Bei Hochrisikopulationen ist der PF-SES dem unbeschichteten BMS überlegen.

## 5. Literatur

1. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, Luepker RV. Recent trends in acute coronary heart disease – mortality, morbidity, medical care and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med* 1996;334:884-890.
2. Sanchis-Gomar F, Perez-Qualis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016;4(13):256. doi: 10.21037/atm.2016.06.33
3. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, Sen S, Tang K, Davies J, Keeble T, Mielewczik M, Kaprielian R, Malik IS, Nijjer SS, Petraco R, Cook C, Ahmad Y, Howard J, Baker C, Sharp A, Gerber R, Talwar S, Assomull R, Mayet J, Wensel R, Collier D, Shun-Shin M, Thom SA, Davies JE, Francis DP; ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 6;391(10115):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
4. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A. 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* 2014;35:2541-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
5. Kastrati A, Baldus S, Cremer J, Falk V, Hamm CW, Neumann FJ, Schunkert H, Welz A. Kommentar zu den „2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization“ der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio- Thoracic Surgery (EACTS). *Der Kardiologe* 2016;10:359-70, doi: 10.1007/s12181-016-0106-0.
6. Serruys P, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Ståhle E, Feldma TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW for the SYNTAX Investigators. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease *N Engl J Med* 2009;360:961-72. doi: 10.1056/NEJMoa0804626.
7. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B; FAME

- Study Investigators Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177-84. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.012.
8. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Piniček S, Joner M, Ibrahim T, King LA, Fusaro M, Laugwitz KL, Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart* 2014;100:153-59. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933.
  9. Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med* 2013;368:254-65. doi: 10.1056/NEJMra1210816.
  10. Thein Htay T, Liu MW. Drug-Eluting Stent: A Review and Update. *Vasc Health Risk Manag.* 2005 Dec; 1(4): 263-76.
  11. Sarno G, Lagerqvist B, Nilsson J, Frobert O, Hämbræus K, Varenhorst C, Jensen UJ, Tödt T, Götberg M, James SK. Stent thrombosis in new-generation drug-eluting stents in patients with STEMI undergoing primary PCI: a report from SCAAR. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 8;64(1):16-24. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.022.
  12. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115(11):1440-55; discussion 1455.
  13. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356:998-1008.
  14. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL. ESC Scientific Document Group ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-54 doi:10.1093/eurheartj/ehx419.
  15. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, Qureshi AC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, Oldroyd KG, Flather M, Roughton M, Nihoyannopoulos P, Bagger JP, Morgan K, Beatt KJ. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery



- Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:432-40. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.014.
16. Kedhi E, Généreux P, Palmerini T, McAndrew TC, Parise H, Mehran R, Dangas GD, Stone GW. Impact of coronary lesion complexity on drug-eluting stent outcomes in patients with and without diabetes mellitus: analysis from 18 pooled randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2111-18. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.064.
  17. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(24):e44-e164. doi: 10.1016/j.jacc. 2012.07.013.
  18. Jolicœur EM, Granger CB, Henry TD, Holmes DJ, Pepine CJ, Mark D, Chaitman BR, Gersh BJ, Ohman EM; Working Group Members. Clinical and research issues regarding chronic advanced coronary artery disease: part I: Contemporary and emerging therapies. *Am Heart J* 2008;155:418-34. doi: 10.1016/j.ahj.2007.12.004.
  19. Williams B, Menon M, Satran D, Hayward D, Hodges JS, Burke MN, Johnson RK, Poulouse AK, Traverse JH, Henry TD. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75:886-91. doi: 10.1002/ccd.22431.
  20. Henry TD, Satran D, Jolicœur EM. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:78-95. doi:10.1038/nrcardio.2013.200.
  21. Meier P, Schirmer SH, Lansky AJ, Timmis A, Pitt B, Seiler C. The collateral circulation of the heart, *BMC Med.* 2013; 11: 143. doi 10.1186/1741-7015-11-143.
  22. Groot D, Grundmann S, Timmers L, Pasterkamp G, Hofer IE. Assessment of collateral artery function and growth in a pig model of stepwise coronary occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H408-H414. doi:10.1152/ajpheart.00070.2010.

23. Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM. Is there a component of coronary collateral flow which cannot be detected by radiolabelled microspheres? *Cardiovasc Res* 1987;21(10):747-54.
24. Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM. Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischaemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1987;21(10):737-46.
25. White FC, Roth DM, Bloor CM. The pig as a model for myocardial ischemia and exercise. *Lab Anim Sci* 1986; 36:351-56.
26. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49(21):2105-11. doi:10.1016/j.jacc.2007.01.087.
27. Dattilo PB, Prasad A, Honeycutt E, Wang TY, Messenger JC. Contemporary patterns of fractional flow reserve and intravascular ultrasound use among patients undergoing percutaneous coronary intervention in the United States: Insights from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(22):2337-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.990.
28. Puymirat É, Muller O, Sharif F, Dupouy P, Cuisset T, de Bruyne B, Gilard M. Fractional flow reserve: Concepts, applications and use in France in 2010. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103:615-22. doi: 10.1016/j.acvd.2010.10.006.
29. Morris PD, Ryan D, Morton AC, Lycett R, Lawford PV, Hose DR, Gunn JP. Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: modeling the significance of coronary lesions: results from the VIRTU-1 (VIRTUal Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(2):149-57. doi: 10.1016/j.jcin.2012.08.024.
30. Kufner S, Sorges J, Mehilli J, Cassese S, Repp J, Wiebe J, Lohaus R, Lahmann A, Rheude T, Ibrahim T, Massberg S, Laugwitz KL, Kastrati A, Byrne RA; ISAR-TEST-5 Investigators. Randomized Trial of Polymer-Free Sirolimus- and Probucoel-Eluting Stents Versus Durable Polymer Zotarolimus-Eluting Stents: 5-Year Results of the ISAR-TEST-5 Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Apr 25;9(8):784-92. doi: 10.1016/j.jcin.2016.01.009.
31. Colleran R, Kufner S, Harada Y, Giacoppo D, Cassese S, Repp J, Wiebe J, Lohaus R, Lahmann A, Schneider S, Ibrahim T, Laugwitz KL, Kastrati A, Byrne RA; Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucoel-Eluting Versus Zotarolimus-Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Investigators. Five-year follow-up of polymer-free sirolimus- and probucoel-eluting stents versus new generation zotarolimus-eluting stents in patients presenting with st-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(3):367-374. doi: 10.1002/ccd.26597.

32. Leschke M, Waliszewski M, Pons M, Champin S, Nait Saidi L, Mok Heang T, Maskon O, Azman Bin Wan Ahmad W, Herberger D, Moulichon ME, Rischner J, Robin C, Leclercq F, Peyre JP, Faurie B, Schneider A. Thin strut bare metal stents in patients with atrial fibrillation: is there still a need for BMS? *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88(3):358-66. doi: 10.1002/ccd.26261.
33. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-75.
34. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, Stevenson IH, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrophysiologic and electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:109-16.
35. Yazji K, Abdul F, Elangovan S, Ossei-Gerning N, Choudhury A, Cockburn J, Anderson R, Mamas M, Kinnaird T. Comparison of the effects of incomplete revascularization on 12-month mortality in patients <80 compared with ≥80 years who underwent percutaneous Coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2016;118(8):1164-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.031.
36. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iñiguez A, Brunel P, Valdes-Chavarri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2038-47. doi: 10.1056/NEJMoa1503943.
37. Garot P, Morice MC, Tresukosol D, Pocock SJ, Meredith IT, Abizaid A, Carrié D, Naber C, Iñiguez A, Talwar S, Menown IBA, Christiansen EH, Gregson J, Copt S, Hovasse T, Lurz P, Maillard L, Krackhardt F, Ong P, Byrne J, Redwood S, Windhövel U, Greene S, Stoll HP, Urban P; LEADERS FREE Investigators. 2-Year Outcomes of High Bleeding Risk Patients After Polymer-Free Drug-Coated Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):162-71. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.009.
38. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Circulation*. 2003;108:1527-32.
39. Armstrong EJ, Rutledge JC, Rogers JH. Coronary Artery Revascularization in Patients with Diabetes. *Circulation*. 2013;128(15):1675-85. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002114.
40. Schömig A, Mehilli J, de Waha A, Seyfarth M, Pache J, Kastrati A. A meta-analysis of 17

randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(11):894-04. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.051.

41. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.
42. Kastritsis DG, Ioannidis JP. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2005; 111: 2906-12.
43. Henry TD, Satran D, Jolicœur EM. Treatment of refractory angina in patients not suitable for revascularization. *Nat Rev Cardiol* 2014;11(2):78-95. doi: 10.1038/nrcardio.2013.200.
44. Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, Vrolix M, Agostoni P, Engstrom T, Labinaz M, de Silva R, Schwartz M, Meyten N, Uren NG, Doucet S, Tanguay JF, Lindsay S, Henry TD, White CJ, Edelman ER, Banai S. Efficacy of a Device to Narrow the Coronary Sinus in Refractory Angina. *N Engl J Med* 2015;372(6):519-27. doi: 10.1056/NEJMoa1402556.
45. Bondke A, Buschmann IR, C. Bode C, Buschmann EE. Inducing collaterals in due time Arteriogenesis as a preventive principle. *Hämostaseologie* 2007;27(5):363-72.
46. Schaper W, Jageneau A, Xhonneux R. The development of collateral circulation in the pig and dog heart. *Cardiologia* 1967;51:321-35.
47. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev* 1983;63:1-204.
48. Pipp F, Boehm S, Cai WJ, Adili F, Ziegler B, Karanovic G, Ritter R, Balzer J, Scheler C, Schaper W, Schmitz-Rixen T. Elevated fluid shear stress enhances postocclusive collateral artery growth and gene expression in the pig hind limb. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(9):1664-8.
49. Pätilä T, Ikonen T, Rutanen J, Ahonen A, Lommi J, Lappalainen K, Krogerus L, Ihlberg L, Partanen TA, Lähteenoja L, Virtanen K, Alitalo K, Ylä-Herttua S, Harjula A. Vascular endothelial growth factor C-induced collateral formation in a model of myocardial ischemia. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(2): 206-13.
50. Harnoss JM, Krackhardt F, Ritter Z, Granzow S, Felsenberg D, Neumann K, Lerman LO, Riediger F, Hillmeister P, Bramlage P, Buschmann IR. Porcine arteriogenesis based on vasa vasorum in a novel semi-acute occlusion model using high-resolution imaging. *Heart Vessels*. 2017;32(11):1400-09. doi: 10.1007/s00380-017-1028-x.
51. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L,

- Olsson SE, Öhagen P, Olsson H, Omerovic E, Calais F, Lindroos P, Maeng M, Tödt T, Venetsano D, James SK, Kåregre A, Nilsson M, Carlsson J, Hauer D, Jensen J, Karlsson AC, Panayi G, Erlinge D, Fröbert O, for the iFR-SWEDEHEART Investigators Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med* 2017;376(19):1813-23. doi: 10.1056/NEJMoa1616540.
52. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360(3):213-24. doi: 10.1056/NEJMoa0807611.
  53. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, Bär F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, de Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(21):2105-11.
  54. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd K, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Limacher A, Nüesch E, Jüni P; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1208-17. doi: 10.1056/NEJMoa1408758.
  55. Berry C, McClure JD, Oldroyd KG. Meta-Analysis of Death and Myocardial Infarction in the DEFINE-FLAIR and iFR-SWEDEHEART Trials. *Circulation.* 2017;136(24):2389-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030430.
  56. Bhatt DL. Assessment of stable coronary lesions. *N Engl J Med* 2017;376:1879-81. doi: 10.1056/NEJMe1702728.
  57. Novara M, D'Ascenzo F, Gonella A, Bollati M, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Omedè P, Sciuto F, Sheiban I, Gaita F. Changing of SYNTAX score performing fractional flow reserve in multivessel coronary artery disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2012;13(6):368-75. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283536adc.
  58. Nam CW, Mangiacapra F, Entjes R, Chung IS, Sels JW, Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Fearon WF; FAME Study Investigators. Functional SYNTAX score for risk assessment in multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(12):1211-8. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.020.
  59. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, Cohen DJ, Kuntz RE. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2082-9.
  60. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O, Nilsen DW, Kløw NE,

- Uchto M, Trovik T, Bendz B, Stavnes S, Bjørnerheim R, Larsen AI, Slette M, Steigen T, Jakobsen OJ, Bleie Ø, Fossum E, Hanssen TA, Dahl-Eriksen Ø, Njølstad I, Rasmussen K, Wilsgaard T, Nordrehaug JE. NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375(13):1242-52. doi: 10.1056/NEJMoa1607991.
61. Urban P, Oldroyd K, Krackhardt F. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375(26):2603-04. doi: 10.1056/NEJMc1613866.
  62. Vora AN, Rao SV, Stone GW. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:2602.
  63. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1428-36.
  64. Austin PC. The relative ability of different propensity score methods to balance measured covariates between treated and untreated subjects in observational studies. *Med Decis Making* 2009; 29(6):661-77. doi: 10.1177/0272989X09341755.
  65. Dégano IR, Subirana I, Fusco D, Tavazzi L, Kirchberger I, Farmakis D, Ferrières J, Azevedo A, Torre M, Garel P, Brosa M, Davoli M, Meisinger C, Bongard V, Araújo C, Lekakis J, Francès A, Castell C, Elosua R, Marrugat J; EUROTRACS investigators. Percutaneous coronary intervention reduces mortality in myocardial infarction patients with comorbidities: Implications for elderly patients with diabetes or kidney disease. *Int J Cardiol.* 2017;249:83-89. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.054.
  66. Shanmugam VB, Harper R, Meredith I, Malaiapan Y, Psaltis PJ. An overview of PCI in the very elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12(2):174-84. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.02.012.
  67. Kannel WB, Benjamin EJ. Current Perceptions of the Epidemiology of Atrial Fibrillation. *Cardiol Clin.* 2009;27(1):13–vii. doi:10.1016/j.ccl.2008.09.015.
  68. D'Ascenzo F, Moretti C, Bianco M, Bernardi A, Taha S, Cerrato E, Omedè P, Montefusco A, Frangieh AH, Lee CW, Campo G, Chieffo A, Quadri G, Pavani M, Zoccai GB, Gaita F, Park SJ, Colombo A, Templin C, Lüscher TF, Stone GW. Meta-analysis of the duration of dual antiplatelet therapy in patients treated with second-generation drug-eluting stents. *Am J Cardiol* 2016;117(11):1714-23. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.03.005.
  69. López-Palop R, Carrillo P, Frutos A, Cordero A, Núñez D, Toro M, Bertomeu-Martínez V. Safety and efficacy of coronary drug-eluting stents in octogenarians. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1250-59.
  70. Moussa I, Leon MB, Baim DS, O'Neill WW, Popma JJ, Buchbinder M, Midwall J, Simonton

- CA, Keim E, Wang P, Kuntz RE, Moses JW. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (sirolimus-coated bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation*. 2004;109(19):2273-78.
71. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD, Colombo A, Grube E, Popma JJ, Fahy M, Leon MB, Moses JW, Mehran R, Stone GW. Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus: Pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):708-15. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.035.
  72. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabaté M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schaliij MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Jüni P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: Collaborative network meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1331. doi: 10.1136/bmj.a1331.
  73. Sinning JM, Baumgart D, Werner N, Klauss V, Baer FM, Hartmann F, Drexler H, Motz W, Klues H, Voelker W, Pfannebecker T, Stoll HP, Nickenig G, SCORPIUS Study. Five-year results of the multicenter randomized controlled open-label study of the CYPHER sirolimus-eluting stent in the treatment of diabetic patients with de novo native coronary artery lesions (SCORPIUS) study: A german multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *Am Heart J*. 2012;163(3):446-53,453.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2011.12.010.
  74. Briguori C, Airolidi F, Visconti G, Focaccio A, Caiazzo G, Golia B, Biondi-Zoccai G, Ricciardelli B, Condorelli G. Novel approaches for preventing or limiting events in diabetic patients (naples-diabetes) trial: A randomized comparison of 3 drug-eluting stents in diabetic patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(2):121-29. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.959924.
  75. Grube E, Chevalier B, Guagliumi G, Smits PC, Stuteville M, Dorange C, Papeleu P, Kaul U, Dzavik V. The SPIRIT V diabetic study: A randomized clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting stent vs the TAXUS liberté paclitaxel-eluting stent in diabetic patients with de novo coronary artery lesions. *Am Heart J*. 2012;163(5):867-75. e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.02.006.
  76. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Kirtane AJ, Byrne RA, Williams DO, Slater J, Cutlip DE, Feit F. 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*. 2012;345:e5170. doi: 10.1136/bmj.e5170.

77. Colombo A, Godino C, Donahue M, Testa L, Chiarito M, Pavon AG, Colantonio R, Cappelletti A, Monello A, Magni V, Milazzo D, Parisi R, Nicolino A, Moshiri S, Fattori R, Aprigliano G, Palloshi A, Caramanno G, Montorfano M, Bedogni F, Margonato A, Briguori C. One-year clinical outcome of amphilius polymer-free drug-eluting stent in diabetes mellitus patients: insight from the ASTUTE registry (AmphilimuS iTalian mUlticenTre rEgistry). *Int J Cardiol* 2016;214:113-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.088.
78. Harada Y, Colleran R, Kufner S, Giacoppo D, Rheude T, Michel J, Cassese S, Ibrahim T, Laugwitz KL, Kastrati A, Byrne RA; Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol- and Zotarolimus- Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Investigators. Five-year clinical outcomes in patients with diabetes mellitus treated with polymer-free sirolimus- and probucol-eluting stents versus second-generation zotarolimus-eluting stents: a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15(1):124. doi: 10.1186/s12933-016-0429-y.
79. Wilson GJ, McGregor J, Conditt G, Shibuya M, Sushkova N, Eppihimer MJ, Hawley SP, Roussele SD, Huibregtse BA, Dawkins KD, Granada JF. Impact of Bioresorbable versus Permanent Polymer on Long-Term Vessel Wall Inflammation and Healing: A Comparative Drug Eluting Stent Experimental Study. *EuroIntervention*. 2017; pii: EIJ-D-17-00332. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00332.
80. Buszman PP, Michalak MJ, Pruski M, Fernandez C, Jelonek M, Janas A, Savard C, Gwiazdowska-Nowotka B, Żurkowski A, Wojakowski W, Buszman PE, Milewski K. Comparable vascular response of a new generation sirolimus eluting stents when compared to fluoropolymer everolimus eluting stents in the porcine coronary restenosis model. *Cardiol J*. 2016;23(6):657-66. doi: 10.5603/CJ.2016.0108.
81. de Prado AP, Pérez-Martínez C, Cuellas-Ramón C, Gonzalo-Orden JM, Regueiro-Purriños M, Martínez B, García-Iglesias MJ, Ajenjo JM, Altónaga JR, Diego-Nieto A, de Miguel A, Fernández-Vázquez F. Time course of reendothelialization of stents in a normal coronary swine model: characterization and quantification. *Vet Pathol*. 2011;48(6):1109-17. doi: 10.1177/0300985811400446.
82. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, Virmani R. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(7):1500-10.
83. Valgimigli M, Patialiakas A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, Campo G, Tebaldi M, Ungi I, Tondi S, Roffi M, Menozzi A, de Cesare N, Garbo R, Meliga E, Testa L, Gabriel HM, Airolidi F, Ferlini M, Liistro F, Dellavalle A, Vranckx P, Briguori C; ZEUS Investigators.



Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(8):805-15. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.053.

84. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrié D, Hovasse T, Garot P, El Mahmoud R, Spaulding C, Helft G, Diaz Fernandez JF, Brugaletta S, Pinar-Bermudez E, Mauri Ferre J, Commeau P, Teiger E, Bogaerts K, Sabate M, Morice MC, Sinnaeve PR; SENIOR investigators. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet.* 2018;391(10115):41-50. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32713-7.

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich während meiner wissenschaftlichen Arbeit an der Charité unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt Herrn Boxberger und der Firma BBraun für die Realisierung und Hilfe bei der Durchführung eines weltweiten Registers mit einer innovativen Stenttechnologie. Besonderer Dank gilt Herrn Matthias Walischewski bei der stets kompetenten und konstruktiven Beratung und Mitarbeit. Prof. Dr. med. Eckart Fleck, Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp und Prof. Dr. med. Burkert Pieske möchte ich für die wissenschaftliche und klinische Förderung und Unterstützung danken. Bei allen Kollegen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Charité Campus Virchow Klinikum, dem Pflegepersonal des Herzkatheterlabors sowie den Mitarbeitern meiner Arbeitsgruppe Dr. Behrouz Kherad und Susanne Granzow möchte ich mich für die Unterstützung bedanken, ebenso gilt mein Dank Prof. Dr. med. Ivo Buschmann bei der Unterstützung der tierexperimentellen Arbeiten.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mein wissenschaftliches Vorhaben stets unterstützt hat.

## Erklärung

### § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- . - weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- . - die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- . - mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift