

Nederlandse samenvatting

Bij percutane coronaire interventie (PCI) wordt meestal bij voorkeur medicament-afgeven stents (drug-eluting stents [DES]) gebruikt. Er bestaan echter zorgen over het gebruik van DES, dat wil zeggen over neo-atherosclerose, laat-optredende stent-trombose en hypersensitieve reacties op de in de DES voorkomende polymeer. Bioresorbeerbare bloedvatondersteunende stents (BRS), zoals de Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS), zijn een recente innovatie op het gebied van de PCI. Hiermee wordt een concept geïntroduceerd waarbij het natuurlijke genezingsproces na een initiële interventie wordt ondersteund en waarbij geen lichaamsvreemd materiaal achterblijft dat later ongunstige gevolgen kan hebben. Gebruik van de eerste generatie BVS heeft in meerdere studies onder geselecteerde patienten met niet-complexe laesies bemoedigende resultaten opgeleverd, waarbij volledige bioresorptie werd gezien. Dit was aanleiding tot introductie in de reguliere patiëntenzorg. Introductie in de dagelijkse klinische praktijk bij buiten de eerdere geselecteerde patiëntengroepen vallende personen vraagt om een zorgvuldige benadering en voortdurende bewaking van de resultaten. Het doel van dit proefschrift is te onderzoeken hoe veilig en werkzaam de Absorb BVS is bij complexe laesies en patiënten met een hoger risico die worden behandeld in de gevarieerde klinische praktijk.

In hoofdstuk 1 wordt een overzicht gegeven van de op dat moment (2014/ 2015) beschikbare onderzoeken. Deze lieten, bij geselecteerde patiënten en in de tijd beperkt follow-up, bemoedigende resultaten zien. Samen met een groep vroeg bij het onderzoek betrokken gebruikers werd een Nederlandse consensus opgesteld voor het gebruik van de BVS (hoofdstuk 2). Vastgesteld kon worden dat de implantatie van een BVS in een nieuwe laesie met een diameter tussen 2,3 - 2,8mm en met een maximale lengte van 28mm als 'passend' kon worden beschouwd. De ingreep is 'waarschijnlijk passend' voor patienten met een acuut coronair syndroom (ACS), lange laesies, op de juiste wijze voorbereide gecalcificeerde laesies en voor bifurcatiebehandelingen door middel van een stenttechniek met provisionele zijtak stenting. Tot de afwijkende toepassingen behoren in-stent restenose, stents in grafts en bloedvaten met een diameter > 4,0mm. Om deugdelijke richtlijnen voor het gebruik van BVS te kunnen opstellen is het noodzakelijk om meer informatie te verzamelen.

In deel I worden vroegere resultaten van de Absorb BVS beschreven met behulp van verschillende kwantitatieve technieken.

In hoofdstuk 3 worden de acute angiografische resultaten de BVS beschreven als deze wordt gebruikt bij een breder scala aan coronaire laesies zoals bifurcaties en gecalcificeerde laesies, chronische totale afsluitingen en lange laesies, waarbij redelijke resultaten zijn geboekt.

Coronaire implantaten veranderen altijd iets aan in de natuurlijke kromming van de coronaire bloedvaten en ze reduceren de mogelijkheid die deze krommingen hebben om uit te zetten tijdens de contractie van het hart. Het is bekend dat deze verandering

in de natuurlijke morfologie invloed uitoefent op stromingspatronen en de afschuifspanning binnen en aan de uiteinden van de stents wijzigt. Hoe langer de laesies en dus de implantaten zijn, hoe groter de invloed hiervan zal zijn. In hoofdstuk 4 wordt vergeleken hoe de BVS en DES stents zich aanpasten in het geval van gebruik in lange laesies (implantaten van ten minste 28mm lang). In de context van het gebruik van verschillende materialen gaf de BRS een niet-significante verandering in de bochten na implantatie te zien, terwijl de metalen DES een significante reductie van de bochten van het behandelde bloedvat veroorzaakte.

In deel II wordt gerapporteerd over met de BVS behaalde korte- en middellange termijnresultaten na onderzoek in het BVS-register van het Erasmus MC, dat betrekking heeft op een patiëntenpopulatie die meer overeenkomsten vertoont met 'echte' patiënten en waarin laesies zoals ACS (Acuut Coronair Syndroom), bifurcaties en calcificaties voorkomen.

Het BVS Expand-register was de basis voor meerdere tekstverslagen met betrekking tot zowel angiografische (hoofdstuk 3) als klinische resultaten op de middellange termijn (hoofdstuk 5).

Het BVS Expand-register is een door onderzoekers opgezet enkelgroeps, monocentrisch register waarin patiënten zijn opgenomen die zich hebben gepresenteerd met een niet-ST verhoogd myocard infarct (NSTEMI), onstabiele angina, stabiele angina of stille ischemie en bij wie dankzij online kwantitatieve coronaire analyse (QCA) een de novo laesie in een bloedvat met een diameter tussen minimaal 2,0 en maximaal 3,8 mm werd gevonden. De belangrijkste uitsluitingscriteria waren: eerder uitgevoerde coronaire omleidingen (CABG), presentatie met een ST-Elevatie Myocard Infarct (STEMI) en een verwachte overlevingskans van minder dan één jaar. Een gevorderde leeftijd was geen uitsluitingscriterium, maar de BVS werden over het algemeen voorbehouden aan jongere patiënten, waarbij inschatting van de biologische leeftijd aan de betrokken behandelaar werd overgelaten. De groep bestond uit 249 patiënten (die voor behandeling in aanmerking kwamen) met een gemiddelde leeftijd van $61,3 \pm 10,2$ jaar; 73,5% was man en 18,5% leed aan diabetes. Er was sprake van pre-dilatatie in 89,3%, van intravasculaire beeldvorming in 39% en van post-dilatatie in 53,3% van de gevallen. Het percentage correcte plaatsingen was 99,2%. De postoperatieve referentievatdiameter (RVD) was $2,89 \pm 0,42$ mm, de minimale lumendiameter (MLD) was $2,41 \pm 0,41$ mm en de stenosediameter (%DS) was $17,6 \pm 8,6\%$. De klinische uitkomsten na 18 maanden waren acceptabel en lieten een frequentie van grote vasculaire gebeurtenissen (MACE) van 6,8% en een voorkomen van gedefinieerde stenttrombose (ScT) van 1,9% zien (hoofdstuk 5). Het BVS STEMI-register vormde de neerslag van onderzoek aan het Erasmus MC dat uitsluitend de prestaties van de BVS bij patiënten met STEMI betrof. De belangrijkste uitsluitingscriteria waren: bekend met intolerantie voor contrastmedia, onzekere neu-

rologische resultaten na reanimatie, eerder uitgevoerde interventie met een metalen stent, LM hoofdstam laesie (LM).

In hoofdstuk 6 zijn gegevens uit zowel het Expand- als het STEMI-register gebruikt om over de eenjaars resultaten te schrijven van ACS-patiënten en van stabiele patiënten. In de ACS-groep leek minder sprake te zijn van acute angiografische verschijnselen als postoperatieve MLD en %DS. De stabiele patiënten waren echter ouder, hadden met meer risicofactoren te maken en vaak presenteerden zij zich met complexere laesies (vaker voorkomende bifurcaties, calcificaties en chronische totale occlusies (CTO)). MACE en ScT kwamen in beide groepen in vergelijkbare mate voor, maar ScT presenteerde zich op een andere manier in de tijd: vroeg optredende ScT (< 30 dagen) kwam vooral voor bij patiënten met ACS terwijl in de stabiele groep alle gevallen van ScT voorkwamen tussen de 30 dagen en één jaar (laat optredende ScT).

Onze groep was de eerste die de acute uitkomsten van de BVS in een kleine populatie STEMI patiënten beschreef met onder andere een goede stent expansie, en weinig malappositie.¹ In hoofdstuk 7 worden de klinische resultaten van STEMI-patiënten over 18 maanden beschreven, afgezet tegen patiënten die met DES waren behandeld in een 1:1 verhouding, waarbij gebruik is gemaakt van de gelijkheidsbenaderingsmethode (propensity matched methode). De procedurele en angiografische resultaten van de twee groepen waren vergelijkbaar. Bij de BVS-groepen kwamen echter vaker klinische gebeurtenissen voor. De meeste van deze gebeurtenissen deden zich voor in de eerste 30 dagen na implantatie en vooral in gevallen waarbij geen postdilatatatie had plaatsgevonden. Dit kan erop wijzen dat de optimalisatie van de implantatietechniek in de acute klinische setting van het allergrootste belang is voor optimale resultaten op korte en middellange termijn.

De prestaties van de BVS in verschillende typen laesies, zoals bifurcatie en gecalcificeerde laesies, werden onderzocht in hoofdstuk 8 en hoofdstuk 9. In hoofdstuk 8 wordt beschreven hoe 102 patiënten (107 laesies) met een bifurcatie-laesie, geselecteerd uit zowel het BVS Expand- als het BVS STEMI-register, zijn onderzocht om de prestaties van de BVS bij dit type laesie te kunnen rapporteren. De focus lag op afsluiting van zijtakken. Patiënten in deze groep hadden ten minste één de novo bifurcatie-laesie met een zijtak van $\geq 2,0$ mm volgens visuele schattingen en waren behandeld met minstens één BVS. De meeste patiënten waren behandeld volgens de 'T-provisional'-strategie en presenteerden zich met goede acute angiografische uitkomsten. De BVS en de procedure waren in respectievelijk 99,1% en 94,3% van de gevallen succesvol; zijtakobstructie gedurende de procedure trad op bij 12,1%. De resultaten na een jaar waren goed: MACE kwam in 5,5% en ScT in 2,2% van de gevallen voor.

In hoofdstuk 9 worden de acute angiografische en klinische uitkomsten van patiënten met een gecalcificeerde laesie (gedetermineerd als een matige of ernstige gecalcificeerde laesie tijdens visuele beoordeling op angiografie) versus patiënten zonder een

gecalcificeerde laesie beschreven. In totaal ging het om 548 laesies. De uitgangspositie van patiënten was verschillend in termen van leeftijd, hypertensie, nierinsufficiëntie en meervoudige vaatziekten (langer bestaand en vaker aanwezig bij patiënten met gecalcificeerde laesies). Patiënten met gecalcificeerde laesies hadden ook vaker complexe laesies: zij lieten meer AHA/ ACC type B2/C laesies, bifurcaties, totaalocclusies en langere laesies met kleinere bloedvatdiameters (RVD) zien dan de niet-gecalcificeerde groep. Onder patiënten met gecalcificeerde laesies werden agressieve laesie voorbehandeling, na-dilatatie en de intra-coronaire beeldvorming vaker toegepast. Het percentage correcte plaatsingen was 99,1% (vergelijkbaar tussen beide groepen). De acute toename in lumen diameter was echter minder in de groep patiënten met een gecalcificeerde laesie ($1,50 \pm 0,66$ mm versus $1,62 \pm 0,69$ mm, $p=0,04$). De uiteindelijke MLD was ook kleiner: $2,28 \pm 0,41$ mm versus $2,36 \pm 0,43$, $p=0,046$. De klinische resultaten van de groepen waren vergelijkbaar. De ScT presenteerde zich echter op een andere manier in de tijd: bij patiënten zonder gecalcificeerde laesies (meer ACS-patiënten) kwamen de waargenomen gevallen van ScT voornamelijk vroeg voor, terwijl bij patiënten met gecalcificeerde laesies meer late ScT optrad. Dit kan een gevolg zijn van de heterogeniteit tussen de groepen, omdat er een hoger aantal ACS-patiënten in de groep patiënten zonder gecalcificeerde laesies zat, wat een enigszins ander mechanisme voor de ontwikkeling van ScT met zich meebracht.

Bovenstaande hoofdstukken demonstreerden dat de implantatie van een BVS in een meer complexe patiënten- en laesiepopulatie bemoedigende resultaten liet zien en geassocieerd waren met acceptabel percentage ongunstige gevolgen.

Hoofdstuk 10 gaat over de prestaties van de BVS tijdens onderzoek door middel van computertomografie (CT) in een BVS Expand-subgroep. De prestaties van de BVS op middellange termijn zijn onderzocht door middel van een computertomografisch coronairangiogram (CTCA) en als 'goed' beoordeeld. CTCA, een niet-invasieve onderzoeksmethode, werd als bruikbaar voor de beoordeling van scaffolddoorgankelijkheid en in-scaffoldstenose beoordeeld.

In deel III worden ten behoeve van toekomstig gebruik, de implicaties van mislukte toepassingen besproken. Hoofdstuk 11 beschrijft beeldvormingsobservaties van een proefproject met 'echte' patiënten met BVS-trombose. Suboptimale implantaties met onvoldoende geëxpandeerde, verkeerd geplaatste implantaten en incomplete afdekking van de laesie, vaak in combinatie met stopzetting van de dubbele anti-bloedplaatjes therapie (DAPT), bleken de belangrijkste voedingsbodems voor zowel acute als later optredende gebeurtenissen te zijn.

In hoofdstuk 12 worden de pathofysiologie en de behandeling van mislukte toepassing van BVS besproken. In hoofdstuk 13 worden drie gevallen beschreven van zeer laat (> 1 jaar) optredende ScT en de mogelijke relatie daarvan met het binnen 18 maanden stopzetten van de DAPT. Hoofdstuk 14 is een verslag van de effecten op ScT van het bin-

nen 18 maanden stopzetten van de DAPT. Om de effecten van het stopzetten van DAPT op het optreden van zeer laat optredende ScT te onderzoeken werden de gegevens van drie Nederlandse centra samengevoegd. De incidentie van ScT was het opvallendst in de eerste maand na de beëindiging van de DAPT.

Hoofdstuk 15 is een systematisch review en meta-analyse waarin de (bij een gewogen-gemiddelde follow-uplooptijd van 30,6 maanden) klinische resultaten van de BVS op de middellange termijn worden afgezet tegen die van tweede generatie DES, inclusief zeven gerandomiseerde gecontroleerde studies en drie observationele studies volgens de gelijkheidsbenaderingsmethode. Het gebruik van BVS wordt geassocieerd met een verhoogd risico op ongunstige gevolgen (falen van de doelwitlaesie [TLF], myocardinfarct [MI], herbehandeling van de laesie [TLR] en stenttrombose [DT]), met name het risico van zeer laat optredende stenttrombose. Dit resulteert echter niet in een verhoogd risico op mortaliteit in het algemeen.

REFERENTIES

1. Diletti R, Karanasos A, Muramatsu T, Nakatani S, Van Mieghem NM, Onuma Y, Nauta ST, Ishibashi Y, Lenzen MJ, Ligthart J, Schultz C, Regar E, de Jaegere PP, Serruys PW, Zijlstra F, van Geuns RJ. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds for treatment of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: BVS STEMI first study. *Eur Heart J* 2014;35(12):777-86.