

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen der Technischen Universität München,  
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Heribert Schunkert)

**ISAR-DESIRE 3:  
Randomisierter Vergleich von Paclitaxel-beschichteten Ballons, Paclitaxel-  
beschichteten Stents und Ballonangioplastie für die Behandlung der koronaren  
Restenose in “Limus”-beschichteten Stents**

Britta Wolff

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. A. Kastrati
2. Univ.-Prof. Dr. H. Schunkert

Die Dissertation wurde am 18.12.2014 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.05.2015 angenommen.



[Australian Government Department of Health, 2013]

„Im Herzen eines Menschen ruht der Anfang und das Ende aller Dinge.“  
(Leo Nikolajewitsch Graf Tolstoi)

# Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1 Die koronare Herzerkrankung	1
1.2 Therapie der koronaren Herzerkrankung	3
1.3 Drug-eluting Stents und die Problematik der Restenose	7
1.4 Paclitaxel	12
1.5 Taxus Liberté – der Paclitaxel-beschichtete Stent	13
1.6 SeQuent Please – der Paclitaxel-beschichtete Ballon	14
<b>2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT</b>	<b>18</b>
<b>3. METHODIK</b>	<b>19</b>
3.1 Studiendesign	19
3.2 Studienpopulation	19
3.3 Perkutane Koronarintervention und Randomisierung	21
3.4 Patientennachsorge und Studienablauf	22
3.5 Studienendpunkte	23
3.6 Datenauswertung mittels quantitativer Koronarangiographie	24
3.7 Studienrelevante Definitionen	25
3.8 Statistische Auswertung	32
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>34</b>
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>42</b>
<b>6. SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>48</b>
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>49</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>50</b>
<b>9. ANHANG</b>	<b>VI</b>
9.1 Abbildungsverzeichnis	VI
9.2 Tabellenverzeichnis	VII
<b>10. DANKSAGUNG</b>	<b>VIII</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

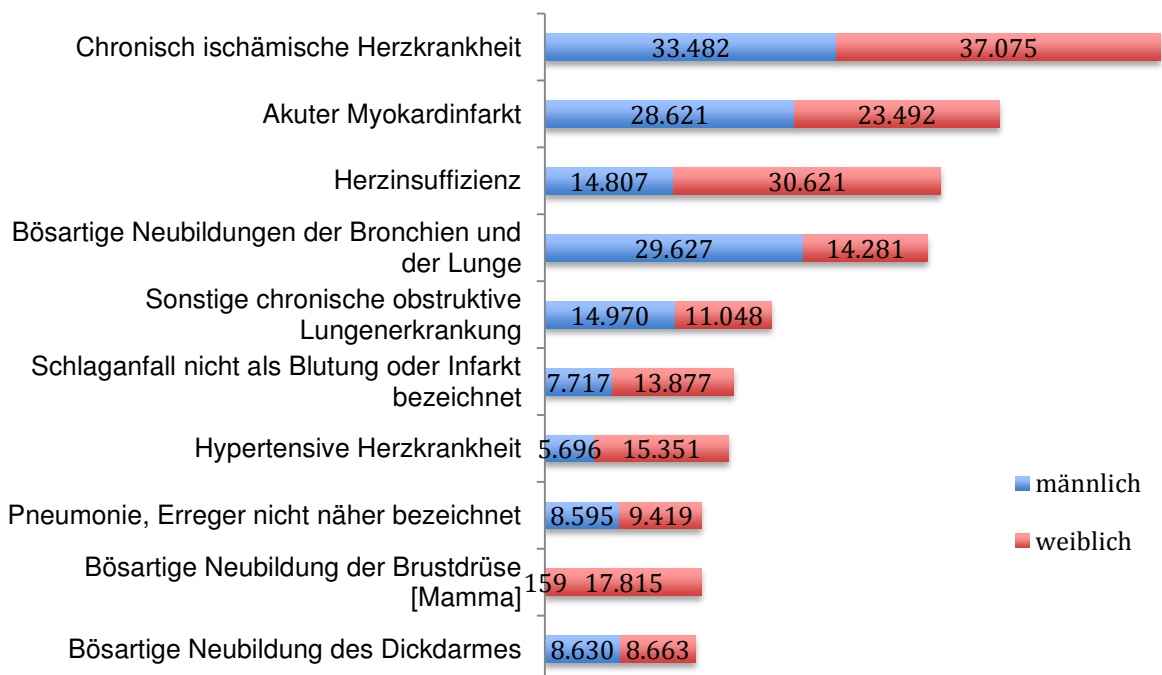
ACS	Akutes Koronarsyndrom, acute coronary syndrome
ACT	Activated Clotting Time
AP	Angina Pectoris
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARC	Academic Research Consortium
BMS	Bare Metal Stent
CCS	Canadian Cardiovascular Society, Classification of Angina
CK	creatine kinase, Kreatinkinase
CRF	Case Report Form
CVD	Cardiovascular Disease(s)
DAT	Duale antithrombozytäre Therapie
DCB	Drug-coated Balloon, Medikamenten-beschichteter Ballon
DEB	Drug-eluting Balloon, Medikamenten-beschichteter Ballon
DES	Drug-eluting Stent, Medikamenten-beschichteter Stent
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
EC/ IRB	Ethics Committee/ Institutional Review Board
EKG	Elektrokardiogramm
GEE	Generalized Estimating Equations
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile Range
ISAResearch Center	Intracoronary Stenting and Antithrombosis Research Center
ISR	In-Stent Restenose
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzkrankheit
KVE	Kardiovaskuläre Erkrankung
LES	„Limus“- eluting stent, „Limus“-beschichteter Stent
LLL	Late Lumen Loss, später Lumenverlust
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MI	Myokardinfarkt

PBA	Plain Balloon Angioplasty, Ballonangioplastie
PCI	Percutaneous Coronary Intervention, perkutane Koronarintervention
PEB	Paclitaxel-eluting Balloon, Paclitaxel-beschichteter Ballon
PES	Paclitaxel-eluting Stent, Paclitaxel-beschichteter Stent
PT	Prothrombin Time, Prothrombinzeit
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, Perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Coronary Angiography, quantitative Koronarangiographie
SES	Sirolimus-eluting Stent, Sirolimus-beschichteter Stent
TLR	Target Lesion Revascularization, Zielläsionsrevaskularisation
TVR	Target Vessel Revascularization, Zielgefäßrevaskularisation
ULN	Upper Limits of Normal
UMDNS	Universal Medical Device Nomenclature System
V.a.	Verdacht auf

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Die koronare Herzerkrankung

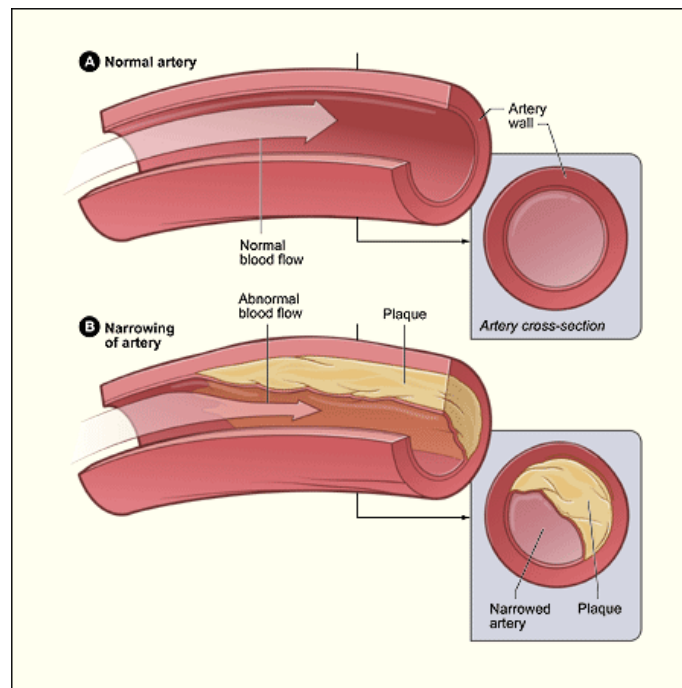
Die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen, jedoch auch zunehmend in Entwicklungsländern [World Health Organization 2002, Madu 2003] durch zunehmende Urbanisation und Lebensstiländerungen, sind kardiovaskuläre Erkrankungen (Cardiovascular Diseases, CVD). Die koronare Herzkrankheit (KHK) nimmt hierbei eine besondere Stellung ein. Allein in Deutschland verstarben hieran im Jahr 2011 über 120.000 Menschen (siehe Abbildung 1). Insgesamt erlagen in den Jahren 2011 und 2012 rund 342.000 bzw. 349.000 Patienten einer Herzkreislaufkrankung [Statistisches Bundesamt 2012, Statistisches Bundesamt 2014]. Weltweit wird die Zahl der kardiovaskulär bedingten Todesfälle auf jährlich mehr als 17 Millionen geschätzt. Dies entspricht einem Drittel aller globalen Sterbefälle [Madu 2009]. Somit waren die CVD die führende Todesursache unter den nicht übertragbaren Erkrankungen in den vergangenen Jahren [World Health Organization 2008 und 2013].



[Statistisches Bundesamt 2012]

ABBILDUNG 1: Häufigste Todesursachen 2011 in Deutschland

Die koronare Herzkrankheit ist definiert durch eine Verengung der Koronararterien und eine daraus resultierende Minderversorgung des Myokards mit Sauerstoff und Nährstoffen (Abbildung 2). Diese Stenosierung ist in 90% der Fälle durch die Manifestation der Arteriosklerose in den Herzkranzarterien bedingt. Wird der Blutfluss so stark eingeschränkt, dass eine Myokardischämie daraus resultiert, kommt es zu biochemischen, mechanischen und elektrischen Störungen in den Muskelzellen. Dies äußert sich in der Regel mit den typischen Symptomen von stabiler oder instabiler Angina Pectoris, Myokardinfarkt oder Herzrhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod [Antman 2012]. Bei einer koronaren Stenose von über 75% ist die Blutversorgung unter akuter körperlicher Belastung für gewöhnlich nicht mehr ausreichend [Böcker 2004].



[B. Braun Melsungen AG 2013]

---

ABBILDUNG 2: A. Arterie mit normalem Blutfluss

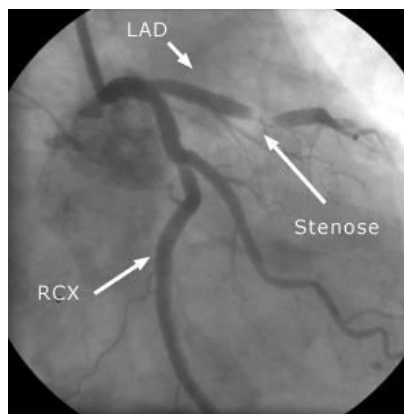
B. Arterie mit Plaque und daraus resultierender  
Lumeneinengung

## 1.2 Therapie der koronaren Herzerkrankung

In der Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) sind in den vergangenen Jahrzehnten bedeutende Fortschritte gemacht worden. Die koronare Angiographie und die Entwicklung des Stentings ermöglichten große Erfolge.

Konnte eine fortgeschrittene KHK zuvor bloß konservativ und in erster Linie symptomatisch behandelt [Braun 1958], beziehungsweise seit 1960 auch stenosierte oder verschlossene Herzkranzgefäße durch eine Bypass-Operation umgangen werden, so war es nun möglich koronare Stenosen ohne einen großen chirurgischen Eingriff zu versorgen.

Eingeführt wurde die koronare Angioplastie von dem Deutschen Andreas Grüntzig, dem es am 16. September 1977 in Zürich erstmals gelang, ein verengtes Herzkranzgefäß mittels Ballondilatation aufzudehnen [Grüntzig 1978 und 1979]. Die Technik basierte auf der Weiterentwicklung des transluminalen Systems von Charles Dotter und Melvin Judkins [Dotter und Judkins 1964]. Der innovative US-Amerikaner Dotter und sein Assistent hatten hiermit im Bereich der peripheren Angioplastie bereits ab Mitte der sechziger Jahre gute Ergebnisse erzielt.



[Leuner 2012]

---

ABBILDUNG 3: Koronarangiogramm mit deutlicher Stenose der LAD

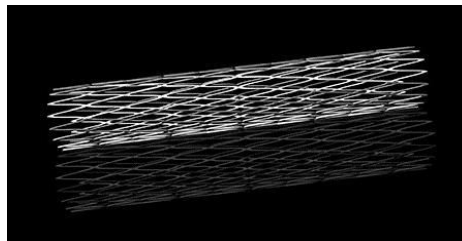
(LAD = left anterior descending, RCX = R. circumflexus)

Bei allem Erfolg, den die neue Technik versprach, ging die konventionelle perkutane transluminale Koronarangioplastie (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA), oder perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention,



PCI) jedoch nach initial erfolgreicher Prozedur mit Restenoseraten von durchschnittlich 30% (zwischen 25 und 49,4%) nach sechs Monaten einher [Guiteras Val 1987, Nobuyoshi 1988, Beatt 1990].

Es wurde nach einer Methode gesucht, die eine dauerhafte Wiedereröffnung der Gefäße ermöglichen würde. In den 80er Jahren entstand aus einer Kooperation der Wissenschaftler Palmaz und Schatz der erste, kommerziell erfolgreiche Stent: der sogenannte Palmaz-Schatz-Stent [Palmaz 1985, Schatz 1987], eine gitterartige Gefäßstütze aus Metall. Beim Menschen wurde der Palmaz-Schatz-Stent zum ersten Mal 1986 durch Puel und Sigwart implantiert [Puel 1987, Sigwart 1987].

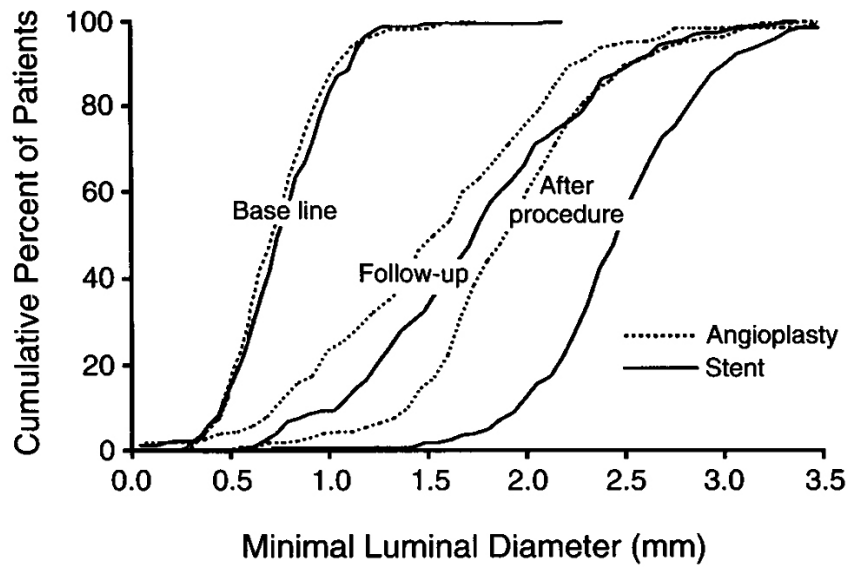


[Ärzte Zeitung 2010]

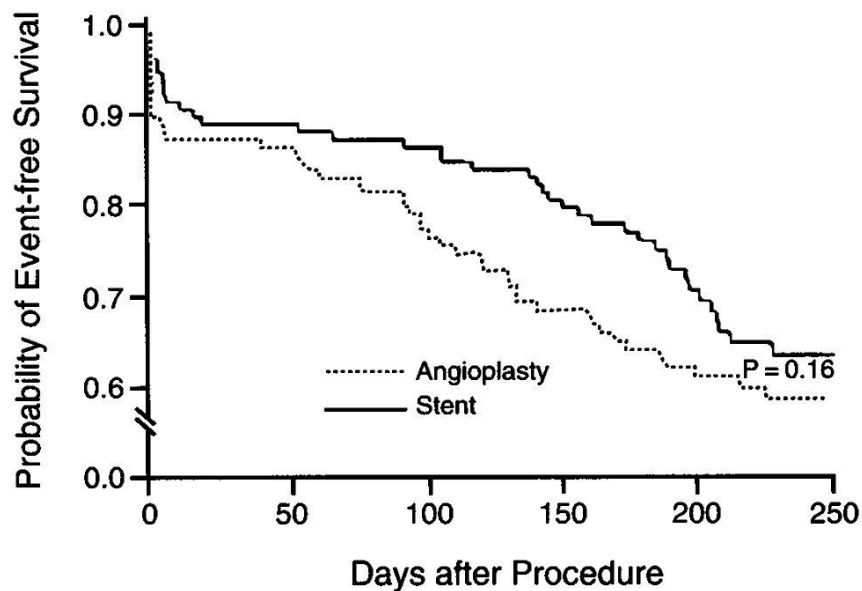
---

ABBILDUNG 4: entfalteter Stent

Die perkutane Koronarintervention ermöglichte, bei akutem Gefäßverschluss eine invasive Bypass-Operation und die damit verbundenen Risiken und Kosten zu vermeiden. Der Stent erwies sich in der Therapie von De-novo-Läsionen und Restenosen nach bereits erfolgter PTCA als sicher und wirkungsvoll. Serruys und Fischman konnten in zwei voneinander unabhängigen Studien (die BENESTENT- und die STRESS-Studie, siehe Abbildungen 5 A und B) die Überlegenheit des Palmaz-Schatz-Stents gegenüber der einfachen Ballonangioplastie belegen. Die mit einem Stent behandelten Patienten erlitten signifikant seltener eine angiographisch nachweisbare Restenose und mussten sich während des Follow-Ups von sechs bzw. sieben Monaten weniger häufig einer erneuten Intervention unterziehen [Fischman 1994, Serruys 1994], wenngleich die allgemeinen Ereignisraten (Tod, Myokardinfarkt, Zielläsionsrevaskularisation, Stentthrombose) keinen signifikanten Unterschied aufwiesen.



A



B

[Fischman 1994]

ABBILDUNG 5: A+B Graphiken aus der STRESS-Studie von Fischman et al.; die Therapie mit Stent zeigt gegenüber der PTCA eine signifikante Überlegenheit bezüglich des minimalen Lumendurchmessers (mm). Die klinischen Ereignisraten unterschieden sich nicht signifikant.

Schon im Jahr 1999 wurde bei 84,2% aller perkutanen Koronarinterventionen ein Stent eingesetzt [Holmes 2002]. Aktuell sind es bereits über 90% [Serruys 2006]. Doch trotz der guten Ergebnisse traten neue Probleme hinzu. So stellt damals wie

heute die In-Stent-Restenose durch die Proliferation von Neointima und das Einwachsen glatter Muskelzellen ein nicht unerhebliches Problem dar.

Die Restenoserate der sogenannten Bare Metal Stents (BMS) beträgt je nach Untersuchung zwischen 20 und 50 Prozent [Serruys 1994, Kastrati 2001, Babapulle 2004].

Ein zusätzliches Problem besteht im Auftreten von Stentthrombosen. Diese zwar seltene, dennoch gefürchtete Komplikation tritt am häufigsten direkt im Anschluss an oder 30 Tage nach einer Intervention auf. Begünstigt wird die Entstehung einer Stentthrombose durch freigelegte subintimale Gewebekomponenten, die zu einer Aktivierung von Thrombozyten beitragen.

Um einer intravasalen Gerinnung entgegenzuwirken wurde zunächst standardmäßig eine Antikoagulation mit initial Heparin sowie Phenprocoumon zusätzlich zu Acetylsalicylsäure eingesetzt [Schatz 1991, Schömig 1996]. Schließlich wurde dieses Konzept Ende der 1990er Jahre aufgrund von gehäuften Blutungskomplikationen zu Lasten der erheblichen Vorteile des intrakoronaren Stentings [Schömig 1996, Topol et Serruys 1998] durch die aktuell übliche duale antithrombozytäre Therapie mit Acetylsalicylsäure und Thienopyridinen als Standardmedikation für Patienten mit koronaren Stents abgelöst. Die gezieltere Hemmung der Thrombozytenaggregation erbrachte im Vergleich zur Antikoagulation bessere Ergebnisse in Bezug auf kardiovaskuläre und hämorrhagische Ereignisse. Dies galt insbesondere für das Auftreten von Stentthrombosen [Schömig 1996]. Das Intervall der dualen Thrombozytenaggregationshemmung variiert aktuell je nach individuellem Ischämie- und Blutungsrisiko sowie nach Art des implantierten Stents.

Als Lösungsansatz für die klinisch sehr viel häufigere In-Stent-Restenose wurden die Medikamenten-beschichteten Stents entwickelt [Serruys 2006]. Nach dem englischen Sprachgebrauch werden diese auch als Drug-eluting Stents (DES) bezeichnet und sollen die oben erwähnte Zellproliferation, die den Restenoseprozess begünstigt, inhibieren.

Auf dem deutschen Markt wurden die Drug-eluting Stents im Jahr 2002 eingeführt und leiteten ein neues Zeitalter in der interventionellen Kardiologie ein. Sie ermöglichten die Applikation von hohen Wirkstoffdosen an spezifischen Stellen im Gefäß, wodurch eine systemische Gabe und deren Nebenwirkungen vermieden werden konnten. Die heute für die Beschichtung von Stents verwendeten

Medikamente sind das Taxan Paclitaxel und die mTOR-Inhibitoren der „Limus“-Gruppe Sirolimus, Zotarolimus, Everolimus und Biolimus.

Rasch nach Entwicklung der DES zeigte sich deren Überlegenheit gegenüber den BMS in zahlreichen Patientenkollektiven [Morice 2002, Moses 2003, Mehilli 2004, Stone 2004, Mehilli 2011, Bangalore 2012]. Diese schlossen auch Hochrisikogruppen mit ein [Lemos 2004, Garot 2005, Yan 2005, Galassi 2007]. Eine große Anzahl von Studien belegte einen deutlichen Rückgang von Restenosen und Revaskularisationen nach der Behandlung mit einem Medikamenten-beschichteten Stent [Moses 2003, Sousa 2003, Babapulle 2004]. Es gelang das Restenoserisiko um 35-70% zu senken [Byrne 2009], mit angiographischen Restenoseraten nach DES-Implantation von unter 10% [Dangas 2010].

Die Drug-eluting Stents kamen folglich auch zur Restenose-Behandlung zum Einsatz, mit überzeugenden Ergebnissen: War die Behandlung der In-BMS-Restenose mittels PTCA noch mit einer erneuten Revaskularisation des Zielgefäßes (target vessel revascularization, TVR) von 33% innerhalb von zwölf Monaten einhergegangen, so lag dieser Anteil nach Therapie mit einem DES nur noch bei 8% [Kastrati 2005]. Der Erfolg bei der Reduktion der koronaren Restenose führte weltweit zu einem hohen Einsatz der Arzneimittel-beschichteten Stents, sodass diese mittlerweile eine Routinebehandlung darstellen.

### 1.3 Drug-eluting Stents und die Problematik der Restenose

In die Medikamenten-beschichteten Stents wurden große Hoffnungen gesetzt. Zunächst wurde sogar angenommen, dass mit den DES das Problem der Restenose komplett in den Griff zu bekommen sei [Morice 2002, Serruys 2002]. Jedoch konnte die Restenose-Problematik nicht vollständig beseitigt werden. Wenngleich die Rate an Restenosen und Zielläsions-Revaskularisationen (target lesion revascularization, TLR) nach DES-Implantation zu den BMS vergleichbar gering ausfällt, so ist sie doch zu hoch, als dass sie ignoriert werden könnte [Kastrati und Byrne 2011]. Die Tatsache, dass die DES weltweit die favorisierte Therapieoption der interventionellen Kardiologen darstellen, führt dazu, dass eine zu behandelnde Restenose immer häufiger eine Restenose in einem Medikamenten-beschichteten Stent ist. Allein in

den USA treten jährlich circa 200.000 Restenosen in Drug-Eluting Stents auf [Lloyd-Jones 2009].

Überraschenderweise erlangten die DES, bei wiederholter Implantation, nicht die erwarteten guten Ergebnisse, die zu ihrem Siegeszug geführt hatten [Mehilli 2010]. Restenoseraten nach einer zweiten DES-Schicht liegen wissenschaftlichen Arbeiten zufolge bei bis zu 43% [Lemos 2004, Mehilli 2010]. Zudem wurden die DES vermehrt in immer komplexeren Koronaranatomien eingesetzt [Marroquin 2008], womit die Wahrscheinlichkeit einer Restenose erwartungsgemäß zunimmt [Byrne 2009].



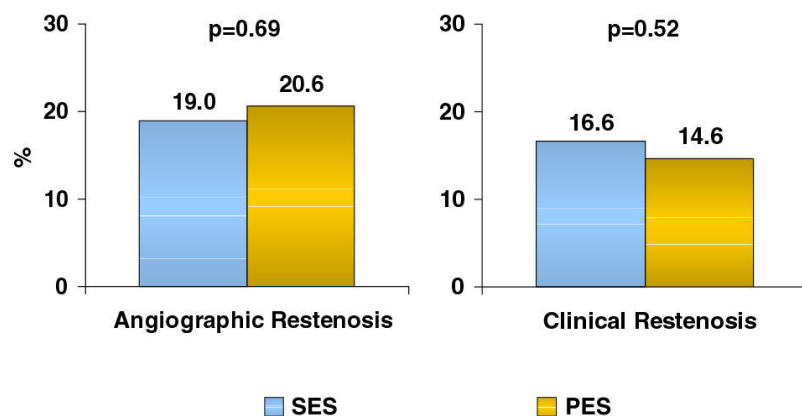
[Byrne und Tada 2012]

---

ABBILDUNG 6: Koronarangiogramm mit deutlicher In-Stent-Restenose der rechten Koronararterie (RCA)

Lange Zeit wurde die In-Stent-Restenose als benigner Prozess angesehen. Doch es zeigte sich in diversen Studien, dass sie sich negativ bezüglich des Langzeitüberlebens der Patienten auswirkt [Schühlen 2004, Assali 2006]. Dass es sich hierbei um keine harmlose Entität handelt, zeigt die Assoziation von DES-Restenosen mit dem akuten Koronarsyndrom in 13-20% der Fälle [Latib 2011]. Zudem wird der Gewinn an antirestenotischer Wirkstärke vermutlich durch einen verzögerten Heilungsprozess innerhalb des gestenteten Areals erkauft [Byrne 2012]. Aufgrund der verspäteten Reendothelialisierung erfordert die Therapie mit DES eine längere duale antithrombozytäre Medikation, verglichen mit der nach Einsatz von BMS.

Es stehen einige Behandlungsoptionen für die In-DES-Restenose zur Verfügung. Hierzu zählen in erster Linie das erneute Einsetzen eines beschichteten Stents, die einfache Ballonangioplastie oder die Verwendung eines beschichteten Ballons. In der Studie von Mehilli und Kollegen 2010 konnten die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie einer solchen Stenose mit einem Paclitaxel-beschichteten Stent gezeigt werden [Mehilli 2010]. In der DESIRE-2-Studie wurden an zwei Münchner Zentren 450 Patienten mit einer signifikanten Sirolimus-eluting Stent (SES) – Restenose per Randomisierung entweder erneut mit einem SES behandelt oder mit einem Medikamenten-beschichteten Stent einer anderen Substanzklasse, dem Paclitaxel-eluting Stent (PES). Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob ein Substanzklassenwechsel einen Vorteil bezüglich der antirestenotischen Wirkkraft erzielt. Drug-eluting Stents hatten zuvor bei ihrem Einsatz für In-Stent-Restenosen (ISR) in DES schlechtere Ergebnisse erzielt, als nach Behandlung von BMS-ISR [Cosgrave 2007, Steinberg 2009].



[Mehilli 2010]

ABBILDUNG 7: Angiographische Restenose nach 6-8 Monaten (links), klinische Restenose nach 12 Monaten (rechts) nach PES-, bzw. nach SES-Implantation

Interessanterweise konnte zwischen dem Einsatz eines Paclitaxel-beschichteten Stents und dem Einsatz eines Sirolimus-beschichteten Stents kein signifikanter Unterschied bezüglich des späten Lumenverlustes (late lumen loss, LLL), der binären Restenose oder der erneuten Revaskularisation der Zielläsion festgestellt

werden (Abbildung 7). Der späte Lumenverlust betrug im Follow-Up nach SES-Therapie  $0,40 \pm 0,65$  mm, in der PES-Gruppe lag dieser bei  $0,38 \pm 0,59$  mm ( $p = 0,85$ ).

Die Fallzahlen für die Kombination aus Tod oder Myokardinfarkt (6,1% versus 5,8%,  $p = 0,86$ ) und für die Stentthrombose (0,4% versus 0,4%,  $p = > 0,99$ ) waren in der SES- und der PES-Gruppe nahezu identisch.

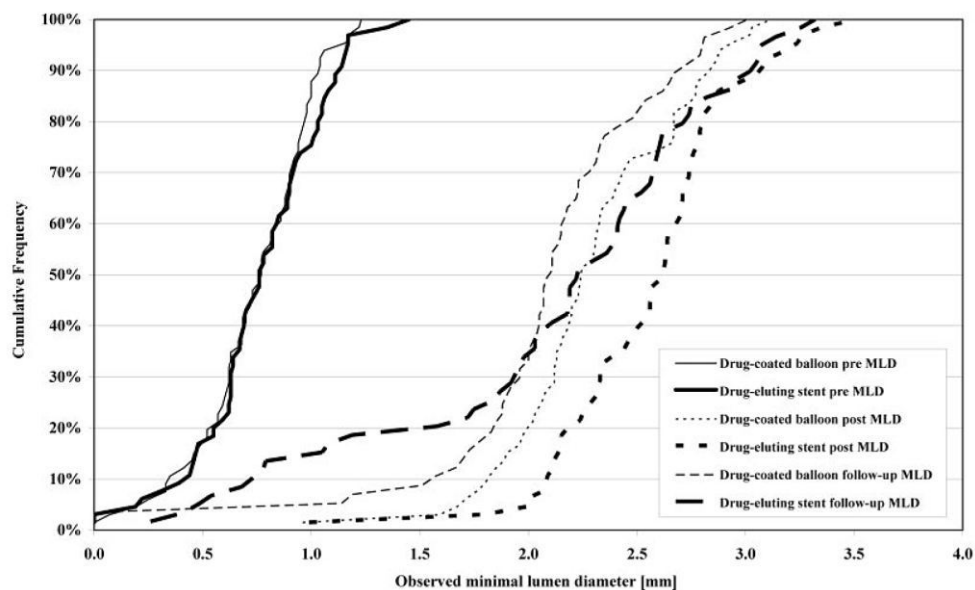
Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen vorheriger Studien, in denen Stents, die mit Sirolimus oder einem seiner Analoga beschichtet sind, den PES regelmäßig überlegen waren [Kastrati 2005, Windecker 2005, Daemen 2007, Schömig 2007]. In der DESIRE-Studie, die bei 300 Patienten mit einer In-Stent-Restenose in einem BMS die antirestenotische Wirksamkeit der drei Behandlungsstrategien PTCA, PES und SES verglich, zeigte sich die signifikante Überlegenheit der Sirolimus-beschichteten Stents - nicht nur gegenüber der konventionellen PTCA, sondern auch im direkten Vergleich mit den Ergebnissen der PES-Gruppe [Kastrati 2005].

Dass die Daten aus der DESIRE-2-Studie eine andere Schlussfolgerung zulassen, ist möglicherweise durch die Resistenz einzelner Patienten gegenüber der pharmakologischen Substanz bedingt, die bereits initial zu einem Versagen der immunsuppressiven Wirkung von Sirolimus geführt haben könnte [Huang und Houghton 2001, Kurmasheva 2006]. Der Substanzwechsel scheint hierdurch einen Vorteil zu bringen [Alfonso 2012]. Es bleiben dennoch die Bedenken bezüglich des Einsatzes mehrerer Stentschichten in einem Gefäß [Alfonso 2009].

Alternative Behandlungsmethoden wie Artherektomie [vom Dahl 2002, Airoidi 2003], Lasertherapie [Giri 2001, Pershukov 2003], Brachytherapie [Grise 2002, Holmes 2006, Stone 2006] oder PTCA und Bare Metal Stent [Mehran 2001, Alfonso 2006] hatten bereits bei dem Behandlungsversuch der BMS-Restenose unbefriedigende Ergebnisse gezeigt. Besonders die Brachytherapie war wiederum mit höheren Fallzahlen an Stentthrombosen assoziiert und die guten antirestenotischen Ergebnisse verschwanden mit der Zeit, durch einen starken Aufholeffekt nach fünf Jahren mit signifikant schlechteren Ergebnissen als Drug-eluting Stents [Grise 2002, Waksman 2004, Baierl 2005].

In den letzten Jahren wurden hoffnungsvolle Resultate mit Medikamenten-beschichteten Ballons erzielt. Vor allem galt dies zunächst für die Indikation der In-

BMS-Restenose und Stenosen kleiner Gefäße [Scheller 2006, Unverdorben 2009, Gray und Granada 2010, Habara 2011, Rittger 2012, Wöhrle 2012].



[Unverdorben 2009]

ABBILDUNG 8: Minimaler Lumendurchmesser vor und nach PCI mit PES bzw. PEB sowie zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie

Unverdorben und Kollegen veröffentlichten 2009 einen Vergleich zwischen dem Paclitaxel-beschichteten Stent und dem Paclitaxel-beschichteten Ballon (Paclitaxel-coated balloon, PEB) (Abbildung 8). Es handelte sich um eine kleine Studie, die 131 Patienten eingeschlossen hatte, die eine In-BMS-Stenose aufwiesen. Als primärer Endpunkt wurde der späte Lumenverlust (LLL) gewählt. In diesem Punkt zeigte sich der beschichtete Ballon dem Stent überlegen ( $p = 0,03$ ). Zudem traten innerhalb von zwölf Monaten weniger Major Adverse Cardiac Events (MACE) auf ( $p = 0,08$ ).

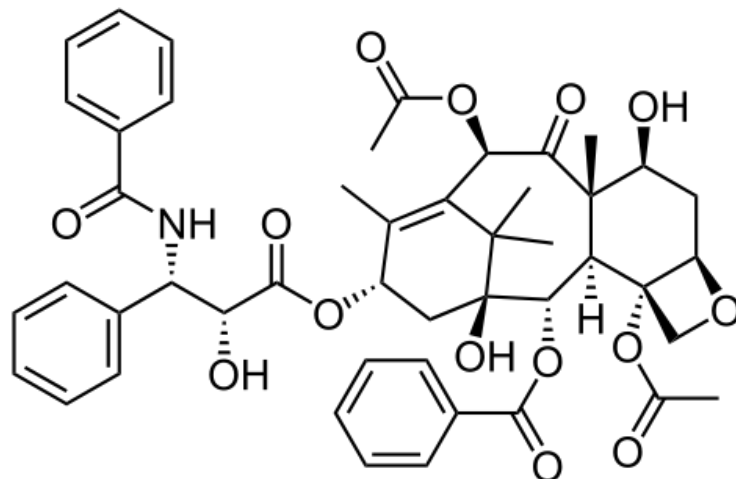
Die Therapie der Drug-Eluting Stent-Restenose bleibt eine Herausforderung, die sich deutlich schwieriger gestaltet als die Therapie der Restenose der unbeschichteten Stents [Steinberg 2009, Wöhrle 2012]. In der interventionellen Kardiologie wurde schon von Beginn an die Effektivität eines intrakoronaren Devices an seiner Fähigkeit zur Reduktion der Restenoserate gemessen [Gray und Granada 2010].



Mit welcher Behandlungsstrategie die besten Ergebnisse bei der Therapie der In-DES-Restenose erzielt werden, und welche Rolle Drug-eluting Ballons dabei spielen können, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

#### 1.4 Paclitaxel

Paclitaxel ist ein pharmakologischer Wirkstoff aus der Gruppe der Taxane, der für die Beschichtung von koronaren Stents und Ballons verwendet wird. Neben der Kardiologie kommen Taxane auch in der Onkologie als potentes Chemotherapeutikum zum Einsatz [Lüllmann 2006, Herold 2013].



[Mayne Pharma (USA) 2006]

---

ABBILDUNG 9: Strukturformel Paclitaxel

Taxane zählen zu den Mikrotubulus stabilisierenden Medikamenten. Der Abbau der Mikrotubuli wird in den Zellen inhibiert, indem Paclitaxel an deren Beta-Tubulin-Untereinheit bindet [Axel 1997, Costa und Simon 2005]. Hierdurch wird ein Arrest des Zellzyklus in der Mitose zwischen Metaphase und Anaphase erwirkt und die Zellteilung verhindert, ebenso die Migration und Signaltransduktion. Im Gegensatz zu anderen antimitotischen Substanzen verhindert es also den Abbau des Spindelapparats und nicht dessen Aufbau [Lüllmann 2006].

Der stark lipophile Charakter des Taxans führt zu einer raschen Aufnahme in die Zellen und zu einer längerfristigen intrazellulären Verweildauer sowie einer Inhibition der Proliferation glatter Muskelzellen [Axel 1997, Scheller, Speck, Schmitt et al. 2003, Scheller, Speck, Romeike et al. 2003]. Dies erweist sich als positive Eigenschaft bei der Therapie der Restenose, besonders wenn die Substanz mit Hilfe des Ballons einmalig appliziert werden soll.

Die zytotoxischen Eigenschaften der Substanz führen jedoch gleichermaßen zu einer verzögerten Abheilung des bei der Koronarangioplastie beanspruchten arteriellen Endothels mit verlängertem Nachweis von Fibrinablagerungen, was wiederum ein Risiko in Bezug auf die gefürchtete späte Stentthrombose darstellt [Joner 2006, Finn 2007].

#### 1.5 Taxus Liberté – der Paclitaxel-beschichtete Stent

Der Taxus Liberté ist der erste Stent der zweiten Generation von Paclitaxel-beschichteten Stents und wird von Boston Scientific vertrieben (Abbildung 10). Im Vergleich zu seinem Vorgängermodell (Taxus Express) weist er flexiblere Stentstreben auf.



[Boston Scientific Corporation 2008]

---

ABBILDUNG 10: Taxus-Stent-Devices für die PCI

Wie alle gewöhnlichen Arzneimittel-beschichteten Stents, setzt sich auch der Taxus Liberté aus einem Agens (in diesem Fall Paclitaxel), einem permanenten Polymer als Arzneimittelträger und einem Stentgerüst zusammen.

Vor allem im Vergleich mit den Stents der „Limus“-Gruppe, die ihre zytostatischen Effekte durch Bindung des Proteins mTOR (mammalian Target of Rapamycin) und somit Inhibition des Zellzyklus in der G1-Phase erwirken, waren Paclitaxel-beschichtete Stents wiederholt unterlegen [Birkmeier 2011, Takagi 2011, Bangalore 2012] und dies besonders im Hinblick auf Stentthrombosen und Reinterventionen im Bereich der Zielläsion (target lesion revascularization, TLR) [Schömig 2007].

### 1.6 SeQuent Please – der Paclitaxel-beschichtete Ballon

Der Medikamenten-beschichtete Ballon bietet die Möglichkeit, eine Stenose aufzuweiten und eine etwaige Restenose zu verhindern, mit nur einmaliger Applikation der Wirksubstanz. Diese Idee hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, wenngleich sie bereits über 20 Jahre alt ist [Goldman 1987, Wilensky 1991, Hong 1993, Rasheed 1994].

Damals gestaltete es sich jedoch schwierig eine gleichmäßige, anhaltende Aufnahme des Wirkstoffes in das Gewebe und optimale lokale Wirkspiegel zu erreichen. Angesichts des großen Erfolges der Drug-eluting Stents ließ der Enthusiasmus hinsichtlich dieses Einfalls vorerst nach [Wilensky 1995, Camenzind 1997].

Heute ist es wesentlich leichter, die Forschung an den Drug-eluting Ballons (DEB) voranzutreiben, da längst wirksame, antirestenotische Substanzen zur Verfügung stehen. Aufgrund der langen Wirkdauer und des lipophilen Charakters von Paclitaxel, eignet es sich hervorragend für die Beschichtung von Ballons.

Es gibt unterschiedliche mit Medikamenten beschichtete Ballons. Der SeQuent Please der Firma B. Braun Melsungen (Abbildung 11) besitzt eine Beschichtung mit Paclitaxel von 3 µg pro mm<sup>2</sup>. Die Beschichtung besteht aus einer Kombination von Paclitaxel und Iopromid. Diese auch PACCOATH®-Technologie genannte Methode gibt dem Ballon eine poröse Oberfläche und bedingt eine bessere Bioverfügbarkeit von Paclitaxel. Iopromid löst sich hingegen vollständig auf. Eine einmalige Dilatation des Ballons für 30 bis 60 Sekunden ermöglicht bereits eine gleichmäßige Distribution des Taxans an das Gewebe und folglich die Entfaltung der antirestenotischen Wirkung [B. Braun Melsungen AG 2013] (siehe Abbildung 12).

Tierversuche lassen vermuten, dass bereits 90% der aktiven Substanz im Blutfluss verloren gehen [Scheller 2004, Speck 2004]. Scheinbar werden maximal 16% der ursprünglichen Wirkstoffdosis von dem Zielgewebe aufgenommen. Diese Dosis scheint jedoch ausreichend zu sein [Scheller 2006].



[B. Braun Melsungen AG 2013]

---

ABBILDUNG 11: SeQuent Please Ballon-Katheter

Auch andere Hersteller vertreiben Paclitaxel-beschichtete Ballons, die sich jedoch hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit unterscheiden [Joner 2011, Bondesson 2012]. Es wäre somit nicht richtig, automatisch von einem Klasseneffekt für alle DEB auszugehen [Cassese und Kastrati 2012].

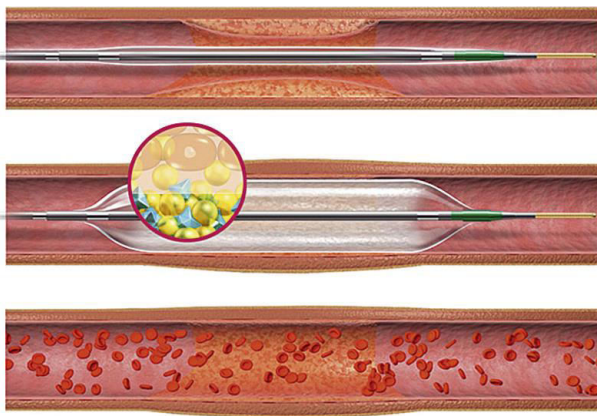
Kleine randomisierte Studien haben in den vergangenen Jahren bereits die Sicherheit und Wirkstärke von PEB zur Behandlung von In-Stent-Restenosen untersucht [Scheller 2006, Unverdorben 2009].

Bruno Scheller, der mit seinem Kollegen Ulrich Speck 2004 den DEB-Katheter entwickelte, führte mit seinen Mitarbeitern im Jahr 2006 die erste Untersuchung des Devices am Menschen durch. In dieser sogenannten PACCOCATH ISR-Studie konnte eine Überlegenheit gegenüber der Ballonangioplastie bei der Behandlung der In-BMS-Restenose belegt werden [Scheller 2006]. Weitere Studien konnten dieses Ergebnis bestätigen [Wöhrle 2012], auch bei der Behandlung von In-DES-Restenosen [Habara 2011, Rittger 2012].

Die bereits zuvor erwähnte Studie, die Unverdorben und Kollegen 2009 veröffentlichten, lieferte beim Einsatz eines PEB bei In-Stent-Restenose eines BMS auch im Vergleich zum Paclitaxel-beschichteten Stent vielversprechende Ergebnisse

[Unverdorben 2009]. Primärer Endpunkt war hier, wie bei fast allen der eben genannten Studien, der Lumenverlust nach sechs bzw. 12 Monaten (LLL).

Obwohl Paclitaxel in Studien für De-Novo-Läsionen und In-BMS-Restenosen deutlich in der restenotischen Wirkkraft gegenüber den Substanzen der „Limus“-Gruppe (Sirolimus, Everolimus, Zotarolimus, Biolimus a9) zurückbleibt [Kastrati 2005], konnte bislang kein „Limus“-Ballon entwickelt werden, der ähnliches erreicht hätte. Aktuell wird mit Paclitaxel-beschichteten Ballons eine deutlich bessere Distribution erwirkt als beispielsweise mit Sirolimus [Levin 2004]. Es bleibt nun abzuwarten, ob es möglich ist, einen DEB mit „Limus“-Beschichtung zu entwickeln, mit dem sich der Erfolg der „Limus“-eluting Stents wiederholen lässt [Cassese und Kastrati 2012].



[B. Braun Melsungen AG 2013]

---

#### ABBILDUNG 12: Intervention mit Paclitaxel-beschichtetem Ballon-Katheter:

Der Medikament-freisetzende Ballonkatheter wird an der aufzudehnenden Stelle in der Arterie für mindestens 30 Sekunden aufgeblasen. Bei Kontakt der Ballonoberfläche mit der Gefäßwand wird das Medikament (Paclitaxel) wirksam in die Gefäßwand freigesetzt.

Die europäischen Leitlinien empfehlen den Einsatz von Arzneimittel-beschichteten Ballons bereits für die Stenose von Bare Metal Stents (seit Veröffentlichung der neuen Guidelines im September 2014 gilt dies auch für die In-DES-Stenose) [Wijns 2010, Windecker 2014].

Die Food and Drug Administration (FDA) hat den Einsatz von DEB noch nicht anerkannt, weshalb das American College of Cardiology, die American Heart

Association und die Society for Cardiovascular Angiography and Interventions diesbezüglich aktuell keine Empfehlungen aussprechen [Smith 2006, Levine 2011].

## **2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT**

Der vermehrte Einsatz von Drug-eluting Stents führt zu steigenden Fallzahlen von In-DES-Restenosen. Die optimale Therapie dieser Restenosen ist nach aktuellem Wissensstand noch nicht endgültig geklärt.

Die ISAR-DESIRE-3-Studie überprüft folgende Hypothesen:

Zum einen soll gezeigt werden, dass der Einsatz des Paclitaxel-eluting Ballons (PEB) dem Paclitaxel-eluting Stent (PES) bei der Behandlung einer Restenose in einem „Limus“-Stent nicht unterlegen ist. Zum anderen soll untersucht werden, ob beide Verfahren (PEB und PES) der reinen Ballonangioplastie (PBA) im Hinblick auf die Prävention erneuter Stenosen überlegen sind.

### **3. METHODIK**

#### 3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, prospektive und einseitig-verblindete Studie zum Vergleich der Behandlungsergebnisse mit Paclitaxel-beschichtetem Ballon (PEB), Paclitaxel-beschichtetem Stent (PES) und Ballonangioplastie (PBA) bei Patienten mit Restenosen in einem "Limus"-beschichteten Stent.

#### 3.2 Studienpopulation

In der Zeit zwischen dem 03. August 2009 und dem 27. Oktober 2011 wurden 402 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden an drei Zentren in Deutschland rekrutiert. Hierzu zählen das Deutsche Herzzentrum München, die 1. Medizinische Klinik des Klinikums rechts der Isar und das Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen.

Es wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor einen "Limus"-freisetzenden Stent (LES) eingesetzt bekommen hatten und sich nun erneut mit Symptomen oder klinischem Nachweis einer Myokardischämie (spontan oder induziert) vorstellten, wobei angiographisch eine Stenose von  $\geq 50\%$  im Bereich dieser Läsion vorliegen musste. Für jeden Patienten liegt eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vor. Die genauen Einschlusskriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Ethikkommissionen aller Studienzentren haben dem Studienprotokoll zugestimmt. Die Durchführung erfolgte in Übereinstimmung mit der „Declaration of Helsinki“ und der „International Conference on Harmonization Good Medical Practices“.



EINSCHLUSSKRITERIEN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Symptomen oder klinischem Nachweis einer Myokardischämie bei Bestehen einer Restenose von <math>\geq 50\%</math> nach vorheriger Implantation eines LES in einem nativen Koronargefäß</li> <li>• Ausführliche Aufklärung und unterschriebene Einverständniserklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters zur Teilnahme an der Studie</li> <li>• Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests bei Frauen im gebärfähigen Alter</li> </ul>

TABELLE 1: Einschlusskriterien der Studie

Eine Auflistung der Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 2.

Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die alle der Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

AUSSCHLUSSKRITERIEN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &lt; 18 Jahre</li> <li>• Kardiogener Schock</li> <li>• Akuter ST-Hebungsinfarkt innerhalb der letzten 48 Stunden nach Symptombeginn</li> <li>• Zielläsion im linken Hauptstamm oder einem Bypassgefäß</li> <li>• Zielläsion in einem kleinen Gefäß mit einem Durchmesser &lt; 2.0 mm</li> <li>• Maligne Erkrankungen oder andere Komorbiditäten (beispielsweise schwerwiegende Leber-, Nieren- oder Pankreaserkrankung) mit einer Lebenserwartung von weniger als zwölf Monaten oder einer daraus möglicherweise resultierenden Nichteinhaltung des Studienprotokolls</li> <li>• Schwerwiegende Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate von &lt; 30 ml/ min)</li> <li>• Kontraindikationen für Thrombozytenaggregationshemmer, Paclitaxel, Kobalt, Chrom oder Edelstahl</li> <li>• Schwangerschaft (gesichert, vermutet oder geplant) oder ein positiver Schwangerschaftstest</li> <li>• Vorherige Teilnahme an dieser Studie</li> <li>• Unfähigkeit des Patienten sich an das Studienprotokoll zu halten</li> </ul>

TABELLE 2: Ausschlusskriterien der Studie

### 3.3 Perkutane Koronarintervention und Randomisierung

Vor Studieneinschluss erfolgten die üblichen klinischen Maßnahmen. Es wurden eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt, mit Dokumentation von Körpergewicht, Körpergröße, Puls und Blutdruck. Des Weiteren wurden ein 12-Kanal-EKG abgeleitet und eine Reihe von Labortests durchgeführt. Zu den ermittelten Blutwerten zählten das Blutbild (mit Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), Serumkreatinin, Werte der Blutgerinnung (aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), International Normalized Ratio (INR)), sowie die kardialen Parameter CK, CK-MB und Troponin T.

Unabhängig von der vorherigen medikamentösen Behandlung erhielten alle Patienten mindestens zwei Stunden vor der Koronarangiographie 600 mg Clopidogrel, bzw. 60 mg Prasugrel. Die Gabe weiterer Medikamente (beispielsweise Beta-Blocker oder Nitrate) lag im Ermessen des behandelnden Arztes.

Die Randomisierung erfolgte direkt nach dem Entschluss zur PCI und nachdem die betreffende Läsion mit dem Führungsdraht passiert worden war. Geeignete Patienten wurden einem der drei Therapiearme (PEB, PES oder PBA) im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt. Dies erfolgte mittels verschlossener, blickdichter Umschläge, die eine vom Computer ermittelte Randomisierungsnummer und Gruppe enthielten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und in der Reihenfolge in der sich die Patienten qualifizierten.

Waren bei einem Patienten mehrere Läsionen zu intervenieren, mussten diese nach Möglichkeit alle gleich behandelt werden, also mit dem initial randomisierten Device.

Ein Einsatz von Stents in den Gruppen PEB und PBA sollte vermieden werden und falls dies nicht möglich war, sollten in der PEB-Gruppe bevorzugt BMS, in der PBA-Gruppe bevorzugt PES eingesetzt werden. Eine Dissektion oder eine weiterhin bestehende Stenose von über 50% nach mehrfacher Ballondilatation galten als absolute Indikation für eine Stent-Implantation.

Direkt nach dem Entschluss zur PCI wurden den Patienten 500 mg Aspirin intravenös verabreicht, sofern dies in den zwölf Stunden zuvor nicht erfolgt war, sowie ebenfalls intravenös Heparin oder Bivalirudin (als Bolus zu Beginn des Eingriffs, dann als Infusion von 1,75 mg/kg KG während der Prozedur). Die Gabe von Glykoprotein IIb/ IIIa - Inhibitoren war ebenfalls möglich.

### 3.4 Patientennachsorge und Studienablauf

Unabhängig von der durch Randomisierung zugewiesenen Studiengruppe, erhielten alle Patienten nach der Intervention einmal täglich Aspirin auf Lebenszeit und einen ADP-Rezeptor-Antagonisten je nach lokalem Standard über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten. Ob eine zusätzliche Medikation mit Beta-Blockern, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren oder Statinen erforderlich war, entschied der behandelnde Arzt.

Im Anschluss an die PCI wurde täglich ein EKG aufgezeichnet und regelmäßig Blutentnahmen durchgeführt. Diese dienten insbesondere der Überprüfung kardialer Marker (CK, CK-MB, Troponin) und des Blutbilds (Leukozyten, Thrombozyten, Hämatokrit, Hämoglobin). Eine Laborkontrolle erfolgte alle acht Stunden innerhalb der ersten 24 Stunden, dann täglich bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus und bei jedem Verdacht einer kardialen Ischämie. Nach Studieneinschluss beziehungsweise nach Koronarintervention blieben die Patienten mindestens 48 Stunden im Krankenhaus.

Sie wurden 30 Tage ( $\pm 7$  Tage) nach dem Studieneinschluss telefonisch oder schriftlich kontaktiert und zu ihrem Gesundheitszustand befragt. Bestanden Beschwerden wie Dyspnoe, Angina Pectoris oder andere Ischämie-verdächtige Symptome, wurde der Patient ambulant einbestellt und es erfolgte eine klinische Untersuchung, inklusive Elektrokardiogramm und Blutentnahme zur Bestimmung kardialer Marker. Falls der Patient zwischenzeitlich auswärtig vorstellig geworden war, wurden sämtliche Unterlagen zur Analyse etwaiger kardiovaskulärer Komplikationen angefordert. Von besonderem Interesse waren hierbei Revaskularisationen der Zielläsion, in Form von PCI oder Bypass-Operationen, Myokardinfarkte, Blutungen und Todesfälle.

Nach sechs bis acht Monaten wurde bei den Studienpatienten eine elektive Koronarangiographie durchgeführt. Auf die hieraus erhobenen Daten, im Vergleich mit Basis-Angiogramm und Angiogramm der Index-PCI, stützen sich die mittels quantitativer Koronarangiographie (QCA) erhobenen angiographischen Endpunkte. Die mit der Auswertung dieser Daten beauftragten Mitarbeiter hatten keine Informationen über die dem Patienten zugewiesene Therapiegruppe.

Kam ein Patient bereits vor Ablauf der sechs Monate nach Studieneinschluss wegen kardialer Beschwerden zur Angiographie und wurde hierbei eine erneute Intervention im Bereich der Zielläsion durchgeführt, wurde diese Untersuchung für die Erhebung der Studienendpunkte verwertet. Erfolgte keine TLR und der Zeitrahmen lag unterhalb von vier Monaten, bekam der Patient einen Termin für eine elektive Koronarangiographie zu einem späteren Zeitpunkt, in Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll.

Eine erneute telefonische oder schriftliche Kontaktaufnahme mit den Patienten erfolgte ein Jahr nach Studieneinschluss. Auch zu diesem Zeitpunkt wurden der Gesundheitszustand und zwischenzeitliche Komplikationen erfragt und es wurde ebenso verfahren wie zum Zeitpunkt des 30-Tage-Follow-Ups.

Die erhobenen Daten wurden vollständig in der Datenbank des ISAResearch Centers des Deutschen Herzzentrums, München dokumentiert und angeforderte Unterlagen, wie Arztbriefe, Laborwerte, Elektrokardiogramme und Aufzeichnungen auswärtig durchgeführter Angiographien, in diesem Zentrum archiviert.

### 3.5 Studienendpunkte

Zum Zeitpunkt der elektiven Kontrollangiographie nach sechs bis acht Monaten wurde eine In-Segment-Analyse des Interventionsgebiets durchgeführt und der prozentuale Stenosedurchmesser der Zielläsion ( $= \% \text{ diameter stenosis} = \% \text{DS}$ ) ermittelt. Dieser angiographische Parameter diente als primärer Endpunkt. Die In-Segment-Analyse erfasst definitionsgemäß den Interventionsbereich sowie jeweils 5 mm der angrenzenden proximalen und distalen Ränder.

Als sekundäre Endpunkte wurden der minimale Lumendurchmesser des Segments (in-segment-minimal-lumen-diameter) und die binäre Restenose (Diameterstenose von  $\geq 50\%$  im In-Segment-Bereich) anhand des Kontrollangiogramms gemessen. Zu den sekundären Endpunkten zählen ferner Revaskularisationen der Zielläsion und/oder thrombotischer Verschluss in diesem Bereich sowie die Kombination von Tod oder Myokardinfarkt nach jeweils einem Jahr. Alle Endpunkte sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Primärer Endpunkt	Sekundäre Endpunkte
<p><b>- In-Segment Diameterstenose in % nach 6-8 Monaten</b></p>	<p><b>- In-Segment minimaler Lumendurchmesser nach 6-8 Monaten</b></p> <p><b>- In-Segment binäre Stenose nach 6-8 Monaten</b></p> <p><b>- TLR nach einem Jahr</b></p> <p><b>- Zielläsionsthrombose nach einem Jahr</b></p> <p><b>- Kombination aus Myokardinfarkt oder Tod nach 1 Jahr</b></p>

TABELLE 3: Studienendpunkte

### 3.6 Datenauswertung mittels quantitativer Koronarangiographie (QCA)

Die Angiogramme der Index-PCI und der Kontrollangiographie lagen auf digitalen Speichermedien vor. Die Auswertung der Daten und Ermittlung der Endpunkte (siehe 3.5) wurden im QCA-Labor des ISAResearch Centers in München durchgeführt. Wie bereits erwähnt lagen dem geschulten, erfahrenen Personal, das die Messungen vornahm, keine Informationen bezüglich der Gruppenzuweisung des Patienten vor. Die Auswertung der Angiogramme erfolgte mit Hilfe des Systems QAngio XA, Version 7.1 von Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Niederlande. Die Aufnahmen erfolgten im Herzkatheterlabor, nachdem die Patienten intrakoronar Nitroglyzerin verabreicht bekommen hatten. Jede Läsion wurde in standardisierter Aufnahmetechnik und in mehreren Projektionen dargestellt.

Die QCA-Messungen der Basisangiographie erfolgten anhand der Projektion, in der die Zielläsion am stärksten beeinträchtigt erschien. Die gleiche Einstellung wurde für die Auswertung nach der Intervention verwendet. Zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie wurde ebenfalls die Projektion der Indexläsion ausfindig gemacht, in der das Ergebnis am unvoreilhaftesten wirkte. Zur Kalibrierung für die Messungen diente die nicht-konische, Kontrastmittel-gefüllte Katheterspitze.

Die Morphologie der Restenose wurde nach auf der angiographischen Klassifikation von Mehran [Mehran 1999] basierenden, modifizierten Kriterien beurteilt.

### 3.7 Studienrelevante Definitionen

Eine **Revaskularisation der Zielläsion (TLR)** im Verlauf der Studie war definiert als jede Ischämie bedingte PCI der Zielläsion oder Bypass-OP des Zielgefäßes. Um als Ischämie bedingt zu gelten musste einer der folgenden Befunde vorliegen:

- Eine Diameterstenose von  $\geq 50\%$  („In-Segment“-QCA-Analyse) bei einer Angiographie zum Zeitpunkt des Follow-Ups, einhergehend mit Symptomen und funktionellen Hinweisen einer Ischämie, sowie mit dem Bereich der Zielläsion vereinbaren EKG-Veränderungen.
- Bei einer Diameterstenose von unter 50% zum Zeitpunkt der Follow-Up Koronarangiographie mussten klare Zeichen einer funktionellen myokardialen Sauerstoffunterversorgung vorliegen oder EKG-Veränderungen, die auf das Versorgungsgebiet des Zielgefäßes hinwiesen.
- Eine Diameterstenose von  $\geq 70\%$  in der Angiographie (ohne weiteren Ischämienachweis ausreichend).

Eine **Zielgefäß-Revaskularisation (TVR)** war eine erneute, Ischämie bedingte PCI oder Bypass-Operation des Zielgefäßes. Das Zielgefäß beschrieb dabei die Zielläsion(en) und jede zusätzliche Läsion in einer epikardialen Hauptkoronararterie oder einem ihrer, die Zielläsion enthaltenden, Äste.

Als eilige Revaskularisation waren Koronarinterventionen und Bypass-Operationen beschrieben, die aufgrund instabiler Angina Pectoris (CCS Klasse III-IV), wiederholtem Myokardinfarkt (MI), neu aufgetretener ST-Strecken-Hebungen von  $\geq 0.5$  mV im 12-Kanal-EKG oder von  $\geq 20$  Minuten Dauer auf dem EKG-Monitor, sowie Episoden von Lungenödem, ventrikulären Arrhythmien oder hämodynamischer Instabilität mit vermuteter ischämischer Ursache durchgeführt worden waren.

Die Einteilung der **Angina Pectoris (AP)** in verschiedene Stufen, beruht auf der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) [Campeau 1976, Canadian Cardiovascular Society 1976].

*Klasse I:*

Gewöhnliche körperliche Aktivität verursacht keine AP (z.B. zu Fuß gehen, Treppen steigen). Angina tritt erst bei verstärkter, anhaltender Belastung in der Freizeit oder bei der Arbeit auf.

*Klasse II:*

Leichte Einschränkung der täglichen Aktivität. Bei schnellem Gehen oder Treppensteigen, bergauf gehen, Gehen > 100 m und Treppensteigen > 1 Stockwerk, nach einer Mahlzeit, bei Kälte, bei Wind oder bei emotionalem Stress tritt AP auf. Ebenso kann es in den frühen Morgenstunden zu Beschwerden kommen.

*Klasse III:*

Eindeutige Einschränkung der täglichen körperlichen Aktivität. Beschwerden bereits bei normalem Gehen in der Ebene ab einer Strecke von < 100 m oder nach einem Stockwerk Treppensteigen.

*Klasse IV:*

Unfähigkeit jeglicher körperlicher Aktivität ohne Unwohlsein und pektanginöse Beschwerden, Ruhe-AP.

Als **akutes Koronarsyndrom** vor Studieneinschluss galten das Auftreten von instabiler Angina Pectoris, eines Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkts oder eines ST-Strecken-Hebungsinfarkts.

Für die Definition der **instabilen Angina Pectoris** mussten wiederholt Thoraxschmerzen vorgelegen haben, mit ansteigendem oder langanhaltendem Schmerz (> 20 Minuten) oder Schmerzen in Ruhe, bei geringer Anstrengung bzw. als Erstmanifestation innerhalb der vorangegangenen 48 Stunden.

Ein **Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt** vor Studieneinschluss bestand, wenn der Patient über typischen Thoraxschmerz für eine Dauer von mindestens 20 Minuten vor Aufnahme klagte und keine neuen ST-Strecken-Hebungen nachweisbar waren ( $\geq 0.1$  mV in  $\geq 2$  Extremitätenableitungen oder  $\geq 0.2$  mV in  $\geq 2$  präkordialen Ableitungen

im EKG). Zudem mussten erhöhte Herzenzyme nachweisbar sein (CK-MB oder Troponin).

Der **akute ST-Strecken-Hebungsinfarkt** hingegen war definiert als typischer Thoraxschmerz über eine Dauer von mindestens 20 Minuten vor Aufnahme und neu aufgetretene ST-Strecken-Hebungen von  $\geq 0.1$  mV in  $\geq 2$  Extremitätenableitungen bzw.  $\geq 0.2$  mV in  $\geq 2$  präkordialen EKG-Ableitungen oder einen erstmals dokumentierten Linksschenkelblock.

Ein vorheriger Myokardinfarkt musste entweder aus der Krankenakte des Patienten eindeutig hervorgehen, anhand von Q-Zacken von  $\geq 0.04$  Sekunden in zwei benachbarten EKG-Ableitungen diagnostizierbar oder anamnestisch übermittelt sein (der Patient berichtet über eine stattgehabte Episode akuter ischämischer Schmerzen mit anschließender Krankenhausaufnahme für einen Zeitraum von mindestens einer Woche, währenddessen der Patient darüber aufgeklärt wurde, einen Herzinfarkt erlitten zu haben).

Als Myokardinfarkte in Zusammenhang mit der Prozedur wurden jene gewertet, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach PCI auftraten und folgende Kriterien erfüllten:

- eine CK-MB- oder CK-Erhöhung über das Dreifache des Normwerts und
- eine CK-MB- oder CK-Erhöhung um mindestens 50% des initial gemessenen Wertes vor Koronarangioplastie

Alternativ wurde auch das Auftreten neuer EKG-Veränderungen, die vereinbar mit einem Myokardinfarkt waren, sowie mit einer entsprechenden Erhöhung von CK-MB oder CK oberhalb des Normwertes in zwei unterschiedlichen Messungen einhergehend, als MI gewertet, wenn der Patient im Rahmen einer stabilen Angina Pectoris oder eines Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarktes interveniert wurde und die CK-MB- bzw. CK-Werte bereits abfallend oder im Normbereich waren.

Im Fall einer Intervention bei Patienten mit Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt und zum Zeitpunkt der PCI noch erhöhten CK-MB- (CK-) Werten, war ein Angioplastie verbundener MI definiert als wiederholter Thoraxschmerz, der länger als 30 Minuten andauerte und entweder mit neuen Infarkt verdächtigen EKG-Veränderungen einhergehend oder von einem CK-MB- beziehungsweise CK-Anstieg um mindestens die



Hälfte des vorangegangenen Wertes innerhalb der nächsten 8-12 Stunden nach PCI gefolgt war.

Ein Myokardinfarkt in Zusammenhang mit einer Bypass-Operation wurde gewertet, wenn eine CK-MB-Erhöhung um das Zehnfache des Normwertes nachweisbar war, die ebenfalls 50% oberhalb des präoperativen Werts lag oder wenn eine CK-MB-Erhöhung um mindestens das Fünffache zutraf, 50% oberhalb des präoperativen Werts, bei gleichzeitiger Ausbildung von abnormen Q-Zacken im EKG ( $\geq 0.04$  Sekunden in zwei benachbarten Brustwandableitungen oder zwei benachbarten Extremitätenableitungen). Es konnte hierbei Beschwerdefreiheit vorliegen.

Wenn die Kriterien für erhöhte Herzenzyme erfüllt waren, wurde bei einer Dauer von  $\geq 0.04$  Sekunden eine pathologische Q-Zacke diagnostiziert, wenn diese in  $\geq$  zwei benachbarten EKG-Ableitungen vorlag. Dies entspricht der Definition des Clinical Event Adjudication Committee. Alle anderen Myokardinfarkte galten als Nicht-Q-Zacken-Infarkte.

*Kardiovaskuläre Risikofaktoren:*

**Arterielle Hypertonie** war definiert als ein zweimalig gemessener Blutdruck von 140/90 mmHg oder höher, sowie bei aktueller antihypertensiver Medikation [Wolf-Maier 2003].

**Diabetes mellitus** war definiert als aktuelle Behandlung mit Insulin oder einem oralen Antidiabetikum. Für Patienten, bei denen nach Diagnose eines Diabetes mellitus zunächst eine diätetische Therapie durchgeführt wurde, musste ein pathologischer Glukosetoleranztest oder ein abnormer Nüchternblutzucker dokumentiert sein [Alberti 1999].

Angina Pectoris, Myokardinfarkt oder plötzlicher Tod ohne erkennbare Ursache vor dem 55. Lebensjahr bei einem männlichen Verwandten ersten Grades (Vater, Bruder, Sohn), beziehungsweise vor dem 65. Lebensjahr bei einer weiblichen Verwandten ersten Grades (Mutter, Schwester, Tochter) wurden als **positive Familienanamnese** für koronare Herzerkrankung eingeschätzt.

**Hypercholesterinämie** lag nach Protokoll vor bei Patienten mit einem dokumentierten Gesamtcholesterin von > 240 mg/dL im Plasma oder einer Therapie mit Lipidsenkern.

Als **Raucher** galt jeder Patient, der in den vergangenen sechs Monaten regelmäßig Zigaretten geraucht hatte. Des Weiteren gab es die genauere Einteilung in Nichtraucher (Patienten, die gar nicht geraucht oder - nach WHO - vor  $\geq$  zehn Jahren aufgehört hatten), Ex-Raucher (Patienten, die wenigstens in den sechs Monaten vor der Index-PCI nicht mehr geraucht hatten), „Quitter“ (Patienten die nach der Index-Intervention das Rauchen aufgaben) und solche, die sowohl vor als auch nach der Index-PCI Zigaretten rauchten.

Die **Herzinsuffizienz** wurde anhand der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) in vier Stadien eingeteilt [The Criteria Committee of the New York Heart Association, 1994]:

*Klasse I:* Keine körperliche Einschränkung, keine Beschwerden.

*Klasse II:* Leichte körperliche Einschränkung, keine Beschwerden in Ruhe oder bei moderater Betätigung.

*Klasse III:* Deutliche körperliche Einschränkung, nur in Ruhe beschwerdefrei.

*Klasse IV:* Symptomatik bereits in Ruhe, jede Art der körperlichen Aktivität verschlechtert die Beschwerden.

Eine **Mehrfäßerkrankung** lag bei Nachweis von signifikanten Stenosen ( $\geq 50\%$  des Lumens) in mindestens zwei großen Herzkranzarterien vor [Tonino, 2009].

Eine **Thrombozytopenie** wurde bei einer Thrombozytenzahl von  $\leq 100 \times 10^9/L$  und einem Thrombozytenabfall von  $\geq 25\%$  beziehungsweise dem Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie angenommen. Das Ausmaß des Thrombozytenabfalls und möglicherweise transfundierte Thrombozytenkonzentrate sollten dokumentiert werden. Ein Abfall der Thrombozyten auf unter  $20 \times 10^9/L$  bezeichnete eine schwere Thrombozytopenie.

Es sollte ebenfalls eine genaue Dokumentation von vaskulären Komplikationen wie Hämatomen mit Transfusionsbedarf, chirurgischer Behandlung oder verlängerter Krankenhausaufenthalte, Pseudoaneurysmata und arteriovenöser Fisteln erfolgen.

Der Beurteilung von **Stentthrombosen**, beziehungsweise Zielläsionsthrombosen, wurden die Kriterien des Academic Research Consortium zugrunde gelegt [Cutlip 2007].

Somit erfolgte die Einteilung in definitive (gesichert durch Koronarangiographie oder Autopsie), wahrscheinliche (ungeklärte Todesfälle innerhalb der ersten 30 post-interventionellen Tage bzw. das Zielgefäß betreffender MI ohne angiographische Bestätigung) und mögliche (ungeklärte Todesfälle  $\geq$  30 Tage nach der Intervention) Stentthrombosen.

Als frühe Stentthrombosen wurden jene gewertet, die innerhalb der ersten 30 Tage nach der Index-PCI auftraten. Diese waren akut, wenn sie bereits innerhalb der ersten 24 Stunden auftraten. Zudem wurden späte (zwischen 31 und 360 Tagen nach der Index-PCI) und sehr späte (nach  $>$  360 Tagen) Stentthrombosen unterschieden.

Als **Apoplex** galt jedes akute pathologische neurologische Ereignis über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden, für das es keine alternative Erklärung gab bzw. das mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie als gesichert galt.

Es erfolgte die Einteilung in hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfall und die Dokumentation des Schweregrades anhand der modifizierten Rankin Skala [Rankin 1957, van Swieten 1988].

Eine **transiente ischämische Attacke (TIA)** war jeder fokale neurologische oder retinale Ausfall, der zwischen  $\geq$  30 Sekunden und  $\leq$  24 Stunden andauerte.

Der sekundäre Endpunkt **Tod** beinhaltete Todesfälle jeglicher Ursache. Zu den kardialen Ursachen wurden Myokardinfarkt, Herzperforation oder Perikardtamponade, Arrhythmien oder Leitungsstörungen, Apoplex innerhalb von 30 Tagen nach der PCI oder mit V.a. Zusammenhang mit der PCI, Komplikationen der Prozedur wie Blutungen, Transfusionsreaktionen, Gefäßeingriffe sowie Bypass-

Operationen gezählt. Ebenfalls wurde jeder Todesfall, bei dem eine kardiale Ursache nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, dieser Gruppe zugerechnet.

Die Mitglieder des Event Adjudication Committee waren gegenüber der primären Ergebnisse der Studie verblindet, sowie gegenüber der zugewiesenen Therapie der Patienten. Jedes dokumentierte Event wurde durch das Komitee abschließend beurteilt.

### 3.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der DESIRE-3-Studie war unterteilt in eine Nicht-Unterlegenheits-Analyse und eine Überlegenheits-Analyse.

#### Die Nicht-Unterlegenheits-Analyse von PEB gegenüber PES:

Die Nullhypothese sagte aus, dass der PEB dem PES unterlegen sein würde.

Die Größe der Studienpopulation wurde unter der Annahme kalkuliert, dass der prozentuale Stenosendurchmesser 35% nach PEB- und PES-Implantation betragen würde. Diese Annahme basierte auf vorherigen Studienergebnissen [Kastrati 2005, Unverdorben 2009, Mehilli 2010]. Für eine Power von 80% und einen  $\alpha$ -Wert von 0,05 mussten pro Randomisierungsgruppe mindestens 102 Patienten mit vollständigen klinischen und angiographischen Daten eingeschlossen sein. Es wurde von einer zu erwartenden Standardabweichung von 20% und einem Nicht-Unterlegenheitslevel von 7% ausgegangen. Um signifikant zu sein und die Nullhypothese verwerfen zu können, musste bei einem 95% Konfidenzintervall der Unterschied zwischen der Behandlung mit PEB und PES somit unterhalb der Nichtunterlegenheitsgrenze von 7% liegen.

#### Die Überlegenheits-Analyse von PEB und PES gegenüber PBA:

Die Nullhypothese besagte, dass zwischen den drei Studienarmen PEB und PES versus PBA kein Unterschied zu beobachten sein würde.

Die Kalkulation der Studiengröße erfolgte unter der Annahme, dass der prozentuale Durchmesser der Stenose bei 35% mit PEB oder PES, bzw. 45% mit PBA liegen würde [Kastrati 2005, Unverdorben 2009, Mehilli 2010]. Es wurde eine Standardabweichung von 20% angenommen. Jede Gruppe musste eine Anzahl von 101 Patienten mit angiographischem Follow-Up aufweisen, um eine Power von 90% und einen zweiseitigen  $\alpha$ -Wert von 0,025 (da hier zwei Vergleiche durchgeführt wurden) nachweisen zu können.

Insgesamt sollte die Studie mindestens 375 Patienten einschließen, um mögliche Ausfälle bei der Kontrollangiographie nach sechs bis acht Monaten kompensieren zu können.

Bezüglich der primären und sekundären Endpunkte wurde eine Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt. In Übereinstimmung mit der Präferenz von Piaggio bei Studien mit Nicht-Unterlegenheits-Analysen, wurde ebenfalls eine Per-Protocol-Analyse angelegt [vgl. Piaggio 2006].

Die präspezifizierte Subgruppenanalyse umfasste Charakteristika wie Alter (junge und alte Patienten), Geschlecht, Diabetes mellitus und Gefäßdurchmesser (kleine und große Gefäße). Zudem wurde der späte Lumenverlust (LLL) in der Kontrollangiographie zwischen den Gruppen PEB und PBA verglichen.

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Median angegeben. Kategorische Daten werden in Form von absoluten und relativen Werten (Anzahl/ %) präsentiert.

Unterschiede zwischen den Studiengruppen wurden mit Hilfe des Student t-Test auf Signifikanz überprüft, wenn es sich um kontinuierliche Daten handelte. Für kategorische Daten wurde der  $\chi^2$ -Test verwendet, beziehungsweise der exakte Test nach Fisher, wenn Werte unterhalb von fünf erwartet wurden.

Unterschiede zwischen Läsionsdaten wurden mittels sogenannter Generalised Estimating Equations (GEE; generalisierte Schätzgleichungen) für nicht normalverteilte Daten auf Signifikanz untersucht [Zeger 1988], um die Inpatient-Korrelation bei mehrfachen Interventionen zu berücksichtigen.

Überlebensraten wurden anhand von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mittels Log-rank-Test verglichen.

Die statistischen Analysen wurden in verblindetem Studienzustand durchgeführt. Erst nach deren Abschluss wurde eine Entblindung vorgenommen.

Die verwendeten statistischen Programme waren nQuery Advisor (Version 7.0; Statistical Solutions, Cork, Ireland) für die Fallzahlberechnung, EquivTest (Version 1.0; Statistical Solutions, Cork, Ireland) für die Nicht-Unterlegenheits-Analyse und S-Plus (Version 4.5; Insightful Corp, Seattle, WA, USA) für alle weiteren Analysen.

## 4. ERGEBNISSE

Es wurden 402 Patienten in die Studie eingeschlossen, die zu 34% (137 Patienten) mit einem PEB, zu 33% (131 Patienten) mit einem PES und zu 33% (134 Patienten) mit gewöhnlicher Ballonangioplastie behandelt wurden (Abbildung 13).

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 67,9 Jahren. Insgesamt waren 167 (42%) an Diabetes mellitus erkrankt (Tabelle 4).

	<b>Paclitaxel- beschichteter Ballon (n = 137)</b>	<b>Paclitaxel- beschichteter Stent (n = 131)</b>	<b>Ballon- Angioplastie (n = 134)</b>
<b>Alter in Jahren</b>	67,7 (± 10,4)	68,8 (± 10,0)	67,1 (± 9,3)
<b>Frauen</b>	32 (23%)	43 (33%)	39 (29%)
<b>Diabetes mellitus</b>	56 (41%)	61 (47%)	50 (37%)
• <b>Insulin-abhängig</b>	21 (15%)	27 (21%)	19 (14%)
<b>Hypertonie</b>	105 (77%)	101 (77%)	90 (67%)
<b>Hypercholesterinämie</b>	108 (79%)	103 (79%)	102 (76%)
<b>Raucher (aktuell)</b>	19 (14%)	15 (11%)	22 (16%)
<b>vorheriger Myokardinfarkt</b>	53 (39%)	50 (38%)	57 (43%)
<b>vorherige Bypass-Operation</b>	15 (11%)	32 (24%)	24 (18%)
<b>Mehrgefäßerkrankung</b>	129 (94%)	122 (93%)	127 (95%)
<b>Ejektionsfraktion*</b>	53,6 (± 9,8)	54,5 (± 9,9)	53,2 (± 9,9)
<b>Klinische Präsentation als ACS</b>	26 (19%)	22 (17%)	31 (23%)

Die Daten sind als Mittelwert (± Standardabweichung) oder Anzahl (%) angegeben.

\*Daten waren für 297 (74%) der Patienten verfügbar. ACS = akutes Koronarsyndrom

TABELLE 4: Klinische Charakteristika der Patienten

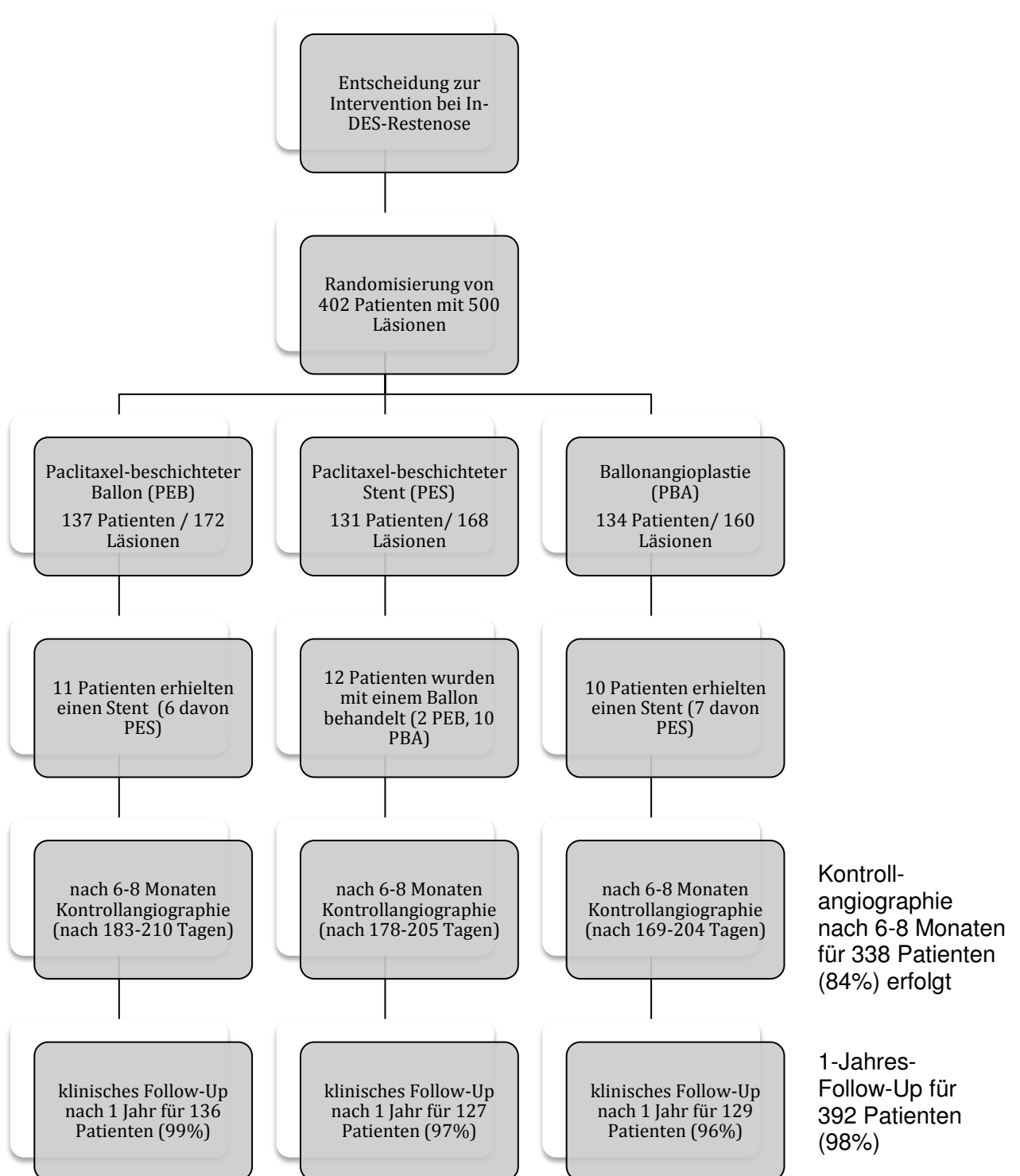


ABBILDUNG 13: Studienverlaufdiagramm



	PEB	PES	Ballonangioplastie
<b>Läsionen</b>	172	168	160
<b>Zielgefäß</b>			
• Left anterior descending (LAD)	59 (34%)	50 (30%)	52 (33%)
• Left circumflex artery (LCX)	54 (31%)	61 (36%)	56 (35%)
• Right coronary artery (RCA)	59 (34%)	56 (33%)	52 (33%)
• Left Main (LM)	0	1 (1%)	0
<b>Morphologie der Restenose</b>			
• Fokal, Rand	31 (18%)	25 (15%)	23 (14%)
• Fokal, Körper	70 (41%)	70 (42%)	70 (44%)
• Multifokal	18 (10%)	15 (9%)	12 (8%)
• Diffus	44 (26%)	49 (29%)	45 (28%)
• Proliferativ	3 (2%)	3 (2%)	1 (1%)
• Okklusiv	6 (3%)	6 (4%)	9 (6%)
<b>Typ des Index-Stents</b>			
• Biolimus-beschichtet	6 (3%)	4 (2%)	8 (5%)
• Everolimus-beschichtet	53 (31%)	48 (29%)	42 (26%)
• Sirolimus-beschichtet	82 (48%)	94 (56%)	90 (56%)
• Zotarolimus-beschichtet	31 (18%)	22 (13%)	20 (13%)
<b>Bifurkation</b>	47 (27%)	40 (24%)	37 (23%)
<b>Gefäßdurchmesser (mm)</b>	2,75 (±0,50)	2,80 (±0,49)	2,72 (±0,45)
<b>Stenosendurchmesser (%)</b>	64,4 (16,8)	66,7 (16,5)	67,7 (15,7)
<b>Minimaler Lumendurchmesser (mm)</b>	0,97 (±0,48)	0,93 (±0,50)	0,88 (±0,49)
<b>Interventionen*</b>			
• Behandlung nach Protokoll	161 (94%)	156 (93%)	150 (94%)
• Prädilatation	139 (81%)	145 (86%)	NA
• Cutting Balloon	2 (1%)	2 (1%)	0
• Maximaler Ballondruck (atm) †	13,7 (4,1)	15,9 (3,1)	15,4 (3,9)
• Minimaler Lumendurchmesser nach Intervention (mm) ‡	2,29 (0,44)	2,53 (0,48)	2,10 (0,49)
• Stenosendurchmesser nach Intervention (%) §	18,5% (8,3)	12,8% (7,8)	23,3% (12,6)

Daten sind in Anzahl (%) oder als Mittelwert (± Standardabweichung) angegeben.

PEB = Paclitaxel-beschichteter Ballon, PES = Paclitaxel-beschichteter Stent, NA = Not applicable/ nicht anwendbar. \* Es lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor. Alle Messungen waren In-Stent-Analysen. † Der maximale Ballondruck war signifikant niedriger für PEB als für PES ( $p = 0,0001$ ) oder für Ballonangioplastie ( $p = 0,00018$ ). ‡ Der minimale Lumendurchmesser war nach PEB deutlich geringer als nach PES ( $p < 0,0001$ ), doch signifikant größer als nach Ballonangioplastie ( $p = 0,00079$ ) und signifikant größer nach PES als nach Ballonangioplastie ( $p < 0,0001$ ).

§ Die Stenose war nach PEB deutlich geringer als nach Ballonangioplastie ( $p = 0,00024$ ), doch signifikant größer als nach PES ( $p < 0,0001$ ). Nach PES war die Stenose ebenfalls deutlich geringer als nach Ballonangioplastie ( $p < 0,0001$ ).

**TABELLE 5: Läsionscharakteristika im Rahmen der Index-Koronarangiographie/-Intervention**

Der Anteil der Patienten, der nach Protokoll behandelt wurde, variierte nicht zwischen den verschiedenen Gruppen. Insgesamt wurden während der Studie 500 Läsionen behandelt. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns wiesen 334 (67%) der In-Stent-Restenosen ein fokales Läsionsmuster auf (siehe hierzu Tabelle 5).

Bei elf Läsionen aus der PEB-Gruppe wurde ein Stent eingesetzt. Hiervon waren sechs Stents Paclitaxel-beschichtet, vier Stents waren mit Everolimus beschichtet und bei einem handelte es sich um einen Bare Metal Stent. In der PES-Gruppe erfolgte bei zwölf Läsionen lediglich eine Ballondilatation, wovon zwei Ballons Paclitaxel-beschichtet waren. In der Ballonangioplastie-Gruppe mussten zehn der Läsionen mit einem Stent behandelt werden. Sieben der Stents waren Paclitaxel-beschichtet, zwei Stents Sirolimus- und ein Stent Biolimus-beschichtet.

### **Angiographische Endpunkte**

Insgesamt lagen für 338 der 402 Patienten (84%) Daten aus der Kontrollangiographie vor, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ( $p = 0,35$ ). Nach einer Arbeit von Kuntz et al. sind somit verlässliche Ergebnisse zu erwarten [Kuntz 1992].

Durchschnittlich erfolgte die Kontrollangiographie nach 198 Tagen (Interquartilenrange (IQR) 183-210) in der PEB-Gruppe, nach 196 Tagen (IQR 178-205) bei den Patienten in der PES-Gruppe und nach 197 Tagen (IQR 169-204) in der PBA-Gruppe ( $p = 0,58$ ).

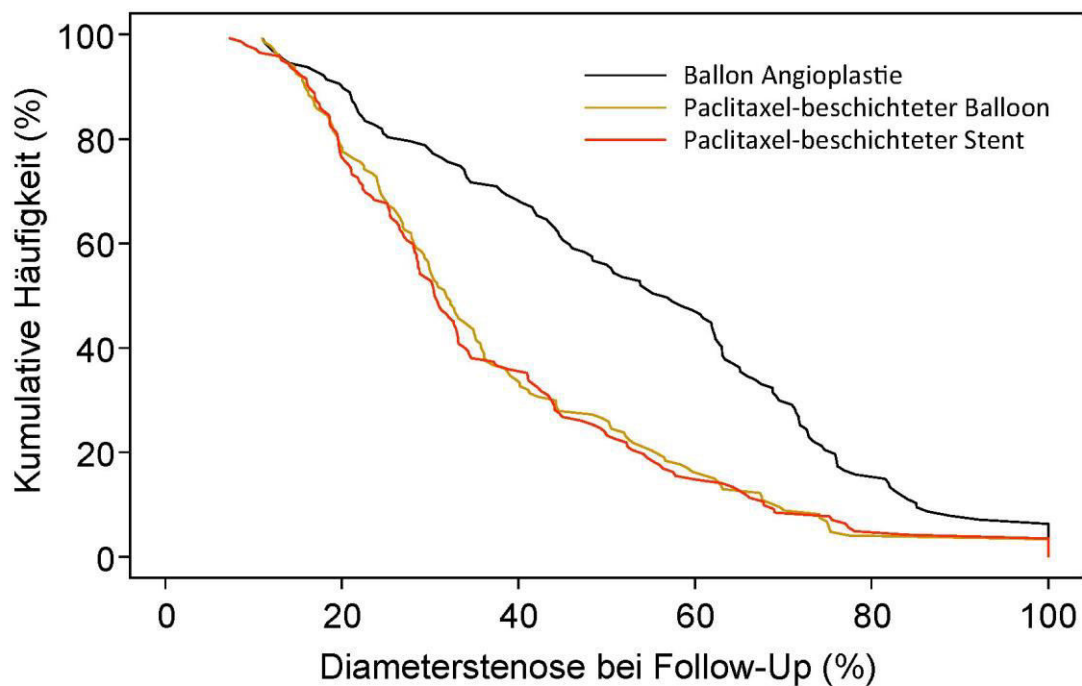
### Nicht-Unterlegenheits-Analyse:

Die Intention-to-Treat-Analyse ergab keine Unterlegenheit des Paclitaxel-beschichteten Ballons gegenüber dem Paclitaxel-beschichteten Stent in Bezug auf den primären Endpunkt Diameterstenose (%DS): 38% (SD 21,5) versus 37,4% (SD 21,8). Die Differenz lag bei 0,6%, das einseitige, obere 95%-Konfidenzintervall der Differenz bei 4,9% (Grenze für die Nicht-Unterlegenheit 7%), und der p-Wert für die Nicht-Unterlegenheit bei 0,007. Ähnliche Daten gingen aus der Per-Protocol-Analyse hervor. Die Differenz lag hier bei 1,0%, die obere Grenze des einseitigen 95% Konfidenzintervalls betrug 5,3% mit einem p-Wert für die Nicht-Unterlegenheit von 0,011. Siehe hierzu Tabelle 6 und Abbildung 14.

Der Durchmesser der Stenose bei den mit PEB oder PES behandelten Patienten unterschied sich nicht signifikant und war unabhängig von der Morphologie der

Stenose zu Studienbeginn. Bei Patienten mit initial fokalem Restenosemuster lag die Stenose nach PEB-Behandlung bei 35,1% (SD 18,4), nach PES-Behandlung bei 33,1% (SD 18,0). Daraus ergab sich ein p-Wert von 0,46.

War die Morphologie der Restenose anfangs nicht-fokal, lag die Stenose nach PEB bei 44,5% (SD 26,1) im Gegensatz zu 45,3% (SD 25,8) nach Implantation eines PES (p = 0,87).



[Byrne 2013]

---

ABBILDUNG 14: Kumulative Häufigkeit des Stenosedurchmessers (DS%) unterteilt nach den verschiedenen Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie

Es konnte keine Interaktion zwischen der Behandlung mit PEB oder PES und einer Subgruppe, definiert nach Alter, Geschlecht, Gefäßgröße oder einer bestehenden Erkrankung an Diabetes mellitus, festgestellt werden. Der p-Wert für die Korrelation lag in allen Fällen > 0,34.

	PEB	PES	Ballonangioplastie	<u>p-Werte*</u>		
				PEB vs. PES	PEB vs. PBA	PES vs. PBA
<b>Läsionen</b>	147	142	127	-	-	-
Minimaler Lumendurchmesser (mm)	1,79 (± 0,74)	1,82 (± 0,74)	1,26 (± 0,75)	0,71	< 0,0001	< 0,0001
Diameterstenose, DS%	38,0% (± 21,5)	37,4% (± 21,8)	54,1% (± 25,0)	0,80	< 0,0001	< 0,0001
Rezidivierende binäre Stenose	39 (27%)	34 (24%)	72 (57%)	0,61	< 0,0001	< 0,0001
Später Lumenverlust (LLL, in mm)	0,37 (± 0,59)	0,34 (± 0,61)	0,70 (± 0,69)	NA †	< 0,0001	NA †
<b>Rezidivierende restenotische Läsionen</b>	39	34	72	-	-	-
Diameterstenose, DS%	68,3 % (± 15,9)	69,9% (± 16,7)	72,7% (± 14,2)	0,69	0,14	0,37
Länge der Läsion (mm)	9,6 (± 5,9)	10,6 (± 6,3)	13,3 (± 7,3)	0,51	0,016	0,09
Morphologie der Restenose	-	-	-	0,86	0,41	0,41
• <b>Fokal, Rand</b>	3 (8%)	5 (15%)	7 (10%)	-	-	-
• <b>Fokal, Körper</b>	18 (46%)	14 (41%)	22 (31%)	-	-	-
• <b>Multifokal</b>	3 (8%)	2 (6%)	6 (8%)	-	-	-
• <b>Diffus</b>	8 (21%)	7 (21%)	28 (39%)	-	-	-
• <b>Proliferativ</b>	1 (3%)	0	1 (1%)	-	-	-
• <b>Okklusiv</b>	6 (15%)	6 (18%)	8 (11%)	-	-	-

Daten sind in Anzahl (%) oder als Mittelwert (± Standardabweichung) angegeben. Die Messungen basieren auf In-Segment-Analyse. PEB = Paclitaxel-beschichteter Ballon, PES = Paclitaxel-beschichteter Stent, NA = Not applicable/ Nicht anwendbar. \*Mittels Generalised Estimating Equations (GEE) bzw. Schätzgleichungen für nicht normalverteilte Daten. † Vergleich von LLL zwischen Stenting und Ballonangioplastie nicht erfolgt.

TABELLE 6: Kontrollangiographie nach 6-8 Monaten

Die Häufigkeit unerwünschter klinischer Ereignisse unterschied sich nicht signifikant in den zwei Behandlungsgruppen mit Paclitaxel-beschichtetem Ballon oder Paclitaxel-beschichtetem Stent (siehe Tabelle 7).

	PEB	PES	Ballonangioplastie	p-Werte		
				PEB vs. PES	PEB vs. PBA	PES vs. PBA
<b>Tod</b>	3 (2,2%)	6 (4,6%)	7 (5,3%)	0,27	0,17	0,80
<b>Myokardinfarkt</b>	3 (2,1%)	3 (2,4%)	2 (1,5%)	0,92	0,70	0,63
<b>“Q-Wave” MI</b>	1 (0,7%)	1 (0,8%)	0	0,95	0,34	0,32
<b>Zielläsions-thrombose</b>	1 (0,7%)	1 (0,8%)	0	0,97	0,33	0,31
<b>TLR</b>	30 (22,1%)	17 (13,5%)	56 (43,5%)	0,09	< 0,0001	< 0,0001
<b>TVR</b>	33 (24,2%)	21 (16,6%)	58 (45,1%)	0,18	0,0001	< 0,0001
<b>Tod oder MI</b>	6 (4,4%)	9 (6,9%)	9 (6,8%)	0,35	0,36	0,97
<b>Tod, MI oder TLR</b>	32 (23,5%)	25 (19,3%)	61 (46,2%)	0,50	< 0,0001	< 0,0001

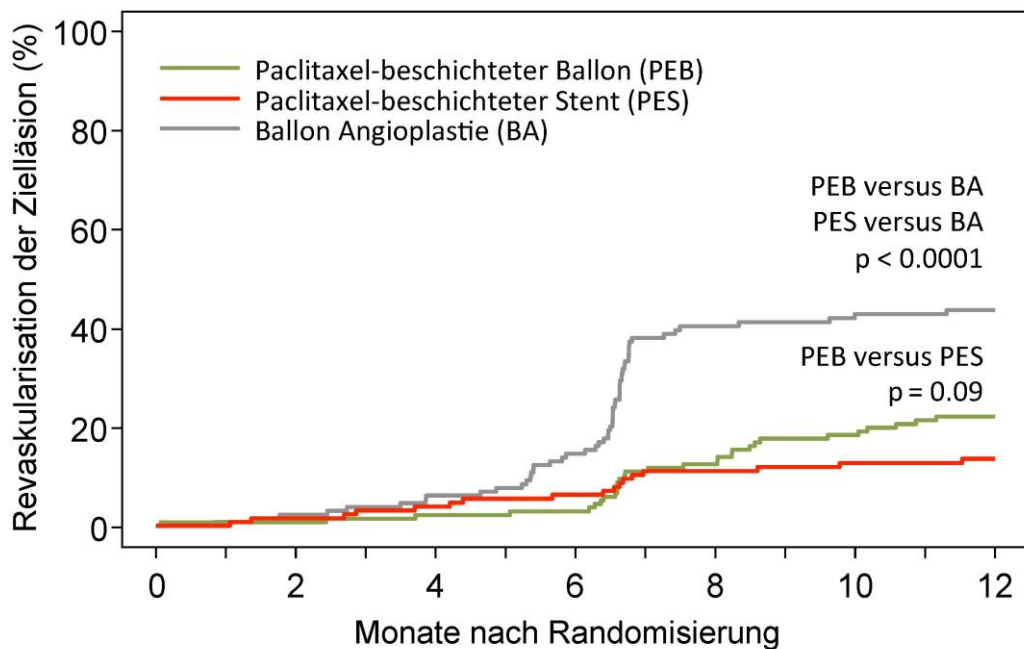
Daten sind in Anteil (%) oder als Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) angegeben. Prozentwerte sind Kaplan-Meier-Schätzungen. PEB = Paclitaxel-beschichteter Ballon, PES = Paclitaxel-beschichteter Stent, PBA = gewöhnliche Ballonangioplastie, MI = Myokardinfarkt, TLR = Target Lesion Revascularization, TVR = Target Vessel Revascularization

**TABELLE 7: Klinische Ergebnisse nach einem Jahr nach Behandlungsgruppen**

Überlegenheits-Analyse:

Der späte Lumenverlust (Late Lumen Loss, LLL) war nach sechs bis acht Monaten deutlich geringer in der Gruppe der mit PEB behandelten Patienten im Vergleich mit jenen, die nur eine gewöhnliche Ballonangioplastie bekamen (Tabelle 6).

Sowohl in der PEB-, als auch in der PES-Gruppe war eine signifikant niedrigere Zahl an Revaskularisationen im Bereich der Zielläsion als in der Ballonangioplastie-Gruppe zu beobachten (Tabelle 7, Abbildung 15).



Patienten mit Risiko:							
PEB	137	136	134	133	120	110	104
PES	131	126	122	118	110	107	105
BA	134	129	122	110	75	71	70

[Byrne 2013]

ABBILDUNG 15: Kaplan-Meier-Kurven für Zielläsionsrevaskularisationen (TLR) nach Behandlungsgruppen

Aus Tabelle 7 ist außerdem der signifikante Unterschied zwischen den drei Studienarmen bezüglich dem aus Tod, Myokardinfarkt oder TLR zusammengeführten Endpunkt ersichtlich. PEB und PES schnitten hierbei eindeutig besser ab, als die reine Ballonangioplastie (p-Wert für PEB versus PBA und PES versus PBA jeweils < 0,0001).

Für die Kombination aus Tod oder Myokardinfarkt, sowie für die Häufigkeit von Thrombosen im Bereich der Zielläsion ergab sich kein signifikanter Vorteil von PES oder PEB gegenüber der Ballonangioplastie (Tabelle 7).

## 5. DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurden zwei Fragestellungen untersucht. Zum einen die Nicht-Unterlegenheit des Paclitaxel-beschichteten Ballons gegenüber dem Paclitaxel-beschichteten Stent bei der Therapie der In-Stent-Restenose eines "Limus"-beschichteten Stents. Zum anderen die Überlegenheit dieser beiden Devices gegenüber der einfachen Ballonangioplastie.

Es konnte gezeigt werden, dass beide Thesen für diese Indikation zutreffend sind.

In vorherigen randomisierten Studien konnte bereits eine deutliche Überlegenheit des Medikamenten-beschichteten Stents gegenüber der Ballonangioplastie bei der Behandlung der Restenose in unbeschichteten Stents belegt werden [Kastrati 2005, Alfonso 2006]. Durch die DES-Implantation wurde ein maximaler akuter Lumengewinn und ein minimaler späterer Lumenverlust erreicht. Im Vergleich mit anderen Möglichkeiten wie der Ballonangioplastie oder der vaskulären Brachytherapie stellte sich der DES als optimale Therapie heraus [Holmes 2006, Stone 2006].

Doch wie bereits in der Einleitung erläutert, erzielt der Medikamenten-beschichtete Stent bei der In-DES-Restenose bei weitem nicht die zu erwartenden Erfolge wie bei einer In-BMS-Stenose oder einer De-novo-Läsion. Durch den weitverbreiteten Einsatz von DES und die zunehmend komplexeren Läsionen der Patienten und Gefäßanatomien ist die In-Stent-Restenose in der klinischen Praxis immer häufiger eine In-DES-Restenose. Zudem existieren zahlreiche Bedenken, nach denen sich eine Schicht aus multiplen Stents unter anderem negativ auf die Gefäßwand auswirkt. Bei Einsatz eines Arzneimittel-beschichteten Ballons bleibt nicht nur die ursprüngliche Anatomie und damit Flexibilität des Gefäßes erhalten, was weniger Einschränkungen für mögliche zukünftige Interventionen bedeutet, sondern es werden daneben technische Komplikationen, wie Stentfraktur, Malapposition oder mangelhafte Expansion des Stents umgangen [Agostoni 2013, Almalla 2014, Dorenkamp 2013]. Ferner erfolgt eine einmalige, homogene Distribution des Wirkstoffs in die Gefäßwand direkt im Anschluss an das durch die PCI entstandene Gewebetrauma. Zu diesem Zeitpunkt ist die Aktivität des neointimalen Prozesses am stärksten ausgeprägt [Cortese 2013].

Dem DEB wird überdies ein theoretisch geringeres Potential für thrombotische Okklusionen zugeschrieben, da kein Polymer in das Gefäß eingebracht und eine mögliche Hypersensitivitätsreaktion so vermieden wird [Latib 2012, Cortese 2013, Habara 2013]. Daher stellt die Möglichkeit einer Behandlung mit dem Medikamentenbeschichteten Ballon eine vielversprechende Alternative für die interventionelle Kardiologie dar.

In zwei kleineren randomisierten Studien konnten bereits erfolgversprechende Ergebnisse für den DEB bei der Behandlung von In-BMS-Restenosen im Vergleich mit Ballonangioplastie und DES-Einsatz berichtet werden [Scheller 2006, Unverdorben 2009].

Der Prozess der Restenose in Bare Metal Stents und Drug-eluting Stents scheint sich nach aktueller Datenlage deutlich und in wichtigen Punkten voneinander zu unterscheiden. Somit bedingt die bessere antirestenotische Wirkkraft des DES einen verzögerten Heilungsprozess innerhalb des gestenteten Areal und eine anhaltende Formation von Neointima von bis zu fünf Jahren. Diese Erkenntnis wurde in einer Studie von Byrne et al. aus dem Jahr 2012 bestärkt [Byrne 2012].

Bislang hat sich nur eine randomisierte Arbeit mit der wiederholten Anwendung von DES nach In-DES-Restenose auseinandergesetzt [Mehilli 2010]. Mehilli und Kollegen kamen zu dem Ergebnis, dass ein Einsatz von DES bei Patienten mit Restenose eines DES als effektiv und sicher anzusehen ist. Dennoch waren die Medikamentenbeschichteten Stents aus der „Limus“-Gruppe den Paclitaxel-beschichteten Stents nicht überlegen. In Studien mit De-novo-Stenosen hatten die „Limus“-beschichteten Stents signifikant bessere Resultate erzielt als die PES [Takagi und Umemoto 2011]. Bei Mehilli et al. waren PES und LES in der Behandlung der Restenose vergleichbar. Es besteht die Möglichkeit, dass sich hier der Substanzklassenwechsel positiv ausgewirkt hat.

Für die vorliegende Studie wurde der Paclitaxel-beschichtete Stent als Vergleichsstent zum Paclitaxel-beschichteten Ballon gewählt. Die Beschichtung mit der gleichen aktiven Substanz bringt einen klaren Vorteil im Vergleich der beiden Devices. Es schließt einen möglichen Confounder, nämlich die unterschiedlich starke antirestenotische Wirkung zweier verschiedener aktiver Substanzen, aus. Auch wenn die Rolle des PES bei der In-DES-Restenose nur unzureichend erforscht ist, gilt der



PES aktuell als äquivalent zum LES bei der Implantation eines erneuten DES [Mehilli 2010].

Studienergebnisse wie die von Mehilli et al. 2010, sowie die von Steinberg 2009 und Wöhrle und Kollegen aus dem Jahr 2012, beweisen, dass die Therapie der In-DES-Restenose mit weit größeren Herausforderungen einhergeht als die der In-BMS-Restenose [Steinberg 2009, Mehilli 2010, Wöhrle 2012]. Alternative Behandlungsmethoden sind dringend erforderlich.

Die Studie ISAR-DESIRE-3 ist die erste randomisierte, kontrollierte Studie, die sich mit der Untersuchung des Drug-eluting Ballons bei Patienten mit In-DES-Restenose und dem Effektivitätsvergleich der wichtigsten verfügbaren Alternativen beschäftigt. Bislang wurden für dieses Setting nur Vergleiche mit der gewöhnlichen Ballonangioplastie unternommen [Habara 2011, Rittger 2012].

Soweit bekannt, handelt es sich bei der vorliegenden Studie um die größte randomisierte Studie zur Behandlung mit Medikamenten-beschichteten Ballons von der in der Fachpresse berichtet wurde. Allerdings wird es noch größerer Studien mit längerem Follow-Up bedürfen, um einen klinisch relevanten Unterschied zwischen dem PEB und dem PES zu etablieren. Denn der allgemeine Erfolg der DES bei der Prävention der In-Stent-Restenose, hat zu einer deutlich schlechteren Durchführbarkeit von Restenose-Studien geführt, die leistungsstark genug für die Messung von klinischen Endpunkten sind.

Die eindeutige Überlegenheit der Verfahren mit PEB und PES in dieser Studie zur Behandlung der In-Stent-Restenose gegenüber der reinen Ballonangioplastie zeigt deren beschränkte Einsetzbarkeit. Zukünftig dürfte die Ballonangioplastie nur mehr eine untergeordnete Rolle spielen bei der Standardbehandlung der In-DES-Restenose. Diese Bilanz wird ferner durch die Ergebnisse weiterer Studien gestützt [Habara 2013, Indermuehle 2013, Navarese 2013].

Auch andere Studien, die den PEB mit der Ballonangioplastie verglichen, konnten in ihrer Bilanz einen geringeren späten Lumenverlust nach Therapie mit einem PEB aufzeigen [Habara 2011, Rittger 2012]. Diese Ergebnisse stützen die These, dass eine kurze Dilatation mit einem Medikamenten-beschichteten Ballon, von üblicherweise 60 Sekunden, ausreicht, um die neointimale Hyperplasie vorübergehend zu unterbinden. Laut Hersteller reichen hierfür sogar 30 Sekunden aus [B. Braun Melsungen AG 2013].

Bei Patienten, die mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon behandelt worden waren, wurden numerisch häufiger Zielläsionsrevaskularisationen durchgeführt, als dies bei Patienten mit einem Paclitaxel-beschichteten Stent der Fall war. Und dies obwohl die Werte, hinsichtlich einer neuerlichen binären Restenose im Interventionsbereich, zwischen diesen beiden Gruppen keinen Unterschied aufwiesen. Eine Abweichung der Läsionscharakteristika zwischen der PEB- und der PES-Gruppe, die diesen Befund möglicherweise hätte erklären können, war nicht zu erfassen. In Abwesenheit dieser angiographischen Unterschiede, wäre am wahrscheinlichsten anzunehmen, dass die interventionellen Kardiologen bei einem bereits vorhandenen Stent eher davor zurückschreckten, eine erneute Revaskularisation vorzunehmen– was meist die Implantation eines erneuten Stents bedeutet hätte.

Bei einer Studie mit einem primären angiographischen Endpunkt und einer vom Protokoll vorgesehenen Kontrollangiographie, wie dies hier der Fall ist, ergeben sich bestimmte Probleme in Bezug auf Studiendesign und –ausführung.

Erstens beeinflusst die Festlegung des Endpunkts erheblich die Validität der Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen, also der Gegenüberstellung verschiedener perkutaner Interventionsverfahren. So ist zum Beispiel bekannt, dass das Einsetzen eines Stents, bei initial recht hohem Lumengewinn, mit einem erhöhten späteren Lumenverlust einhergeht. Somit ist der Endpunkt Late Lumen Loss –oder später Lumenverlust- wie er gerne in Stent-Studien verwendet wird- nicht geeignet. Aus diesem Grund wurde die prozentuale Diameterstenose (%DS) zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-Ups in dieser Studie als primärer Endpunkt eingesetzt, um die Wirksamkeit der verschiedenen Therapien zu vergleichen. Pocock und Kollegen erarbeiteten in einer Studie, dass der Durchmesser der Stenose innerhalb des Segments bezüglich erneuter Revaskularisationen, unter den Surrogatparametern, den höchsten prädiktiven Wert aufweist [Pocock 2008]. Zweitens basiert eine angiographische Studie fast immer auf der Beobachtung inkompletter Daten (hier 84%). Denn bei einer Kontrollangiographie ist immer mit einem Verlust von Follow-Up-Daten zu rechnen, da gesunde oder asymptotische Patienten häufig eine erneute Katheterisierung ablehnen. Allerdings bieten angiographische Endpunkte stabile Marker für die klinische Wirksamkeit einer Interventionsstrategie [Mauri 2005, Pocock 2008]. Des Weiteren haben wissenschaftliche Arbeiten wie die von Kuntz et al. zeigen

können, dass angiographische Daten eine hohe Verlässlichkeit besitzen, wenn das Follow-Up bei einem Anteil von über 80% liegt [Kuntz 1992].

Drittens werden bei angiographischen Studien in der Regel die Fallzahlen für Revaskularisationen dadurch in die Höhe getrieben, dass mittelschwere Engstellen bei der Kontrollangiographie interveniert werden, die noch zu keinen subjektiven Symptomen beim Patienten geführt haben [Uchida 2010]. Dies wird auch als „okulostenotischer“ Reflex bezeichnet und sollte bei der Interpretation der sekundären klinischen Endpunkte bedacht werden [Topol und Nissen 1995].

Allerdings spielt dieser Effekt nur beim Betrachten der absoluten Fallzahlen eine Rolle und könnte demnach erhöht sein. Die Relation der einzelnen Gruppen zueinander verändert sich dadurch natürlich nicht. Die relativen Fallzahlen werden als real angesehen und lassen sich für die Bewertung der einzelnen Devices also dennoch heranziehen.

Viertens, ist es schwer möglich, eine Studie, die verschiedene Therapiemodalitäten vergleicht, wie einen Stent mit einem Ballon, komplett zu verblinden. Dies war nur bei der Auswertung der Angiographien im QCA-Labor möglich. Ein weiterer Grund weshalb sich der Stenosendurchmesser in Prozent besonders gut als primärer Endpunkt eignete.

Es gibt noch einige weitere Einschränkungen in der vorliegenden Studie. Zum Beispiel sind für die In-DES-Stenosen nur solche in Sirolimus- (oder seinen Analoga) beschichteten Stents und nicht etwa in Paclitaxel-beschichteten Stents berücksichtigt worden. Zwar ist der primäre Einsatz von PES in den letzten fünf Jahren selten geworden, da die Stents aus der „Limus“-Gruppe so hervorragende Ergebnisse erzielten. Dennoch sind die Ergebnisse der Studie nicht uneingeschränkt auf alle In-Stent-Restenosen übertragbar. Ebenfalls wurden Restenosen in Stents, die im Hauptstamm lokalisiert waren und jene die sich initial als ST-Strecken-Hebungsinfarkte präsentierten, konsequent ausgeschlossen.

Weiterhin wurde keine intrakoronare Bildgebung (z.B. IVUS) verwendet. Ob das Resultat der Prozedur mit dem PEB sich dadurch optimieren lässt bleibt abzuwarten [Alfonso und Pérez-Vizcayno 2013].

In der Studie wurde der SeQuent Please-Ballon von Braun-Melsungen verwendet, der mit der speziellen PACCOATH® Technologie beschichtet ist. Diese basiert auf einer Dispersion von Paclitaxel und dessen Arzneiträger Iopromid. Da nicht alle Medikamenten-beschichteten Ballons miteinander vergleichbar sind, lassen sich die

Ergebnisse auch nicht für den Einsatz jeglicher anderer DEB verallgemeinern [Joner 2011, Cassese und Kastrati 2012].

Darüber hinaus erwecken präklinische Studien den Eindruck, dass es nach der Behandlung einer Stenose mit einem Medikamenten-beschichteten Ballon zu einer leichten Verzögerung der Gefäßheilung kommen könnte [Joner 2011]. Somit gilt es die optimale Dauer der dualen antithrombozytären Therapie (DAT) zu definieren. Generell scheint eine kürzere Dauer der DAT nach SeQuent Please als nach DES möglich zu sein. Der Hersteller empfiehlt eine Dauer von drei Monaten [B. Braun Melsungen AG 2013]. Für diese Zeitspanne wurde die antithrombozytäre Therapie auch in der Studie von Unverdorben et al. durchgeführt [Unverdorben 2009].

Scheller und Kollegen zeigten sogar, dass die Therapie mit Clopidogrel von nur einem Monat gute und sichere Ergebnisse bringt. Ein Anstieg von MACE blieb auch nach einem kontrollierten Zeitraum von bis zu fünf Jahren aus [Scheller 2006, 2008 und 2012]. In der aktuellen Studie wurde eine DAT-Dauer von sechs Monaten empfohlen. Eine kürzere Dauer der antithrombozytären Prophylaxe würde in Anbetracht des Blutungsrisikos und der nicht unerheblichen Medikamentenkosten eine Verbesserung der Therapie bedeuten.

Es sollte erwähnt werden, dass der Paclitaxel-beschichtete Ballon, neben seiner hohen Wirksamkeit, auch aus ökonomischer Sicht eine attraktive Therapieoption darstellt [Dorenkamp 2013].

Die Endpunkte der Studie sollten über einen längeren Zeitraum beobachtet werden, um die Ergebnisse bezüglich der Sicherheit des PEB langfristig zu bestätigen. Möglicherweise könnte die Behandlung mit dem PEB weiter optimiert werden, wenn die Läsion mit einem Scoring Balloon (SCB) vorbehandelt würde. Dies wird Gegenstand der Folgestudie ISAR-DESIRE-4 (ClinicalTrial.gov, NCT01632371) sein, deren Ergebnisse bezüglich der primären Endpunkte für 2014 erwartet werden.

## 6. SCHLUSSFOLGERUNG

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die Behandlung einer Restenose in einem Medikamenten-beschichteten Stent mit dem Paclitaxel-beschichteten Ballon SeQuent Please einer erneuten Stentimplantation mit dem Taxus-Stent nicht unterlegen ist. Zusätzlich konnte die Überlegenheit beider Therapieoptionen gegenüber einer alleinigen Behandlung mit einem gewöhnlichen Ballonkatheter gezeigt werden.

Aufgrund der zahlreichen Nachteile der Implantation einer erneuten Stentschicht nach In-Stent-Restenose [Takebayashi 2004, Virmani 2004, Joner 2006, Kastrati 2001 und 2006, Habara 2011], scheint es sinnvoll, die Behandlung mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon in Erwägung zu ziehen. Der PEB könnte zukünftig zu einer wichtigen Therapieoption der interventionellen Kardiologie werden.

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Die optimale Therapie der In-Stent-Restenose in einem Drug-eluting Stent (DES) ist noch nicht bekannt. Kleinere Studien ergaben vielversprechende Ergebnisse mit dem Drug-eluting Ballon (DEB). In dieser Studie wurden die antirestenotische Wirkkraft und Sicherheit von Paclitaxel-beschichtetem Ballon, Paclitaxel-beschichtetem Stent und Ballonangioplastie verglichen.

**Methodik:** Es wurden 402 Patienten mit In-DES-Restenose in diese randomisierte, kontrollierte Studie eingeschlossen: 137 Patienten wurden mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon (SeQuent Please) behandelt, 131 mit einem Paclitaxel-beschichteten Stent (Taxus Liberté) und 134 Patienten mit einfacher Ballonangioplastie. Nach 6-8 Monaten wurde eine Kontrollangiographie durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Studie war der Stenosendurchmesser in Prozent (DS%). Binäre Restenose, In-Segment-Minimal-Lumen-Diameter, Revaskularisation der Zielläsion oder Zielläsionsthrumbose nach einem Jahr, sowie die Kombination aus Tod oder Myokardinfarkt, ebenfalls nach einem Jahr, dienten als sekundäre Endpunkte. Eine Verblindung bezüglich der Randomisierungsgruppe konnte aus ersichtlichen Gründen nur auf Ebene der angiographischen Auswertung stattfinden.

**Ergebnisse:** Ein angiographisches Follow-Up lag für 338 (84%) der Patienten vor. Der PEB war dem PES in Bezug auf %DS nicht unterlegen (38% [SD 21,5] vs. 37,4% [SD 21,8]; 0,6% Differenz, einseitiges 95% Konfidenzintervall (KI) 4,9%,  $p=0,007$  bei einer Nichtunterlegenheits-Grenze von 7%). Die Per-Protocol-Analyse stimmte mit den Ergebnissen der Intention-to-Treat-Analyse überein ( $p$  (Nichtunterlegenheit) = 0,011). PEB und PES waren der einfachen Ballonangioplastie überlegen (54,1% [SD 25,0];  $p$  (Überlegenheit) < 0,0001 für beide Vergleiche). Die Häufigkeit von Tod, Myokardinfarkt oder Zielläsionsrevaskularisation unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant.

**Schlussfolgerung:** Die Studie konnte zeigen, dass der Paclitaxel-beschichtete Ballon eine sichere und wirksame Alternative für die Behandlung der In-Stent- Restenose in einem DES ist. Mehrere Stentschichten können hierdurch vermieden werden.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

Antman, E. M., Selwyn, A. P., Loscalzo, J. and Rosenkranz, S. Kardiovaskuläre Erkrankungen - Ischämische Herzkrankheit in *Harrisons Innere Medizin*, Dietel M., Suttrop N., Zeitz M. (Hrsg.), ABW Wissenschaftsverlag, Berlin – McGraw-Hill, 2012, 18. Auflage, 2, 2141-2158.

Ärzte Zeitung. (Nov 29, 2010). Weltrekord? Ein KHK-Patient mit 67 Koronarstents. Retrieved Nov 11, 2013, from [www.aerztezeitung.de](http://www.aerztezeitung.de).

Agostoni, P., Belkacemi, A., Voskuil, M., Nathoe, H. M., Doevendans, P. A. and Stella, P. R. Serial morphological and functional assessment of drug-eluting balloon for in-stent restenotic lesions: mechanisms of action evaluated with angiography, optical coherence tomography, and fractional flow reserve. *JACC. Cardiovascular Interventions* 2013; 6(6): 569-576.

Airoldi, F., Di Mario, C., Stankovic, G., Briguori, C., Bramucci, E., Reimers, B., Ardissino, D., Aurier, E., Tavano, D. and Colombo, A. Effectiveness of treatment of in-stent restenosis with an 8-French compatible atherectomy catheter. *The American Journal of Cardiology* 2003; 92(6): 725-728.

Alberti, K. G. M. M., Alwan, A., Aschner, P., Assal, J.-P., Bennett, P. H., Groop, L., Jervell, J., Kanazawa, Y., Keen, H., King, H., Klein, R., Mbanya, J.-C., McCarty, D., Motala, A., Pan, X.-R., Ramachandran, A., Samad, N., Unwin, N., Vardi, P. and Zimmet, P. Z. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. Geneva, Switzerland, World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Prevention Surveillance 1999.

Alfonso, F., Perez-Vizcayno, M. J., Hernandez, R., Bethencourt, A., Marti, V., Lopez-Minguez, J. R., Angel, J., Mantilla, R., Moris, C., Cequier, A., Sabate, M., Escaned, J., Moreno, R., Banuelos, C., Suarez, A., Macaya, C., the RIBS-II Investigators. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with balloon angioplasty in patients with in-stent restenosis: results of the Restenosis Intrastent: Balloon Angioplasty Versus Elective Sirolimus-Eluting Stenting (RIBS-II) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 47(11): 2152-2160.

Alfonso, F., Garcia, J., Perez-Vizcayno, M. J., Hernando, L., Hernandez, R., Escaned, J., Jimenez-Quevedo, P., Banuelos, C. and Macaya, C. New stent implantation for recurrences after stenting for in-stent restenosis: implications of a third metal layer in human coronary arteries. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54(11): 1036-1038.

Alfonso, F., Pérez-Vizcayno, M. J., Dutary, J., Zueco, J., Cequier, A., García-Touchard, A., Martí, V., Lozano, I., Angel, J., Hernández, J. M., López-Mínguez, J. R., Melgares, R., Moreno, R., Seidelberger, B., Fernández, C. and Hernandez, R. Implantation of a Drug-Eluting Stent With a Different Drug (Switch Strategy) in Patients With Drug-Eluting Stent Restenosis: Results From a Prospective Multicenter Study (RIBS III [Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent]). *JACC: Cardiovascular Interventions* 2012; 5(7): 728-737.

Alfonso, F. and Pérez-Vizcayno, M. J. Drug-eluting balloons for restenosis after stent implantation. *The Lancet* 2013; 381(9865): 431-433.

Almalla, M., Schroder, J., Pross, V., Marx, N. and Hoffmann, R. Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent for treatment of drug-eluting stent restenosis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions : Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2014; 83(6): 881-887.

Angioplasty.org. (2013). Drug-Eluting Stents - Part I+II. Retrieved Sep 18, 2013, from <http://www.ptca.org/des.html>.

Assali, A. R., Moustapha, A., Sdringola, S., Denktas, A. E., Willerson, J. T., Holmes, D. R., Jr. and Smalling, R. W. Acute coronary syndrome may occur with in-stent restenosis and is associated with adverse outcomes (the PRESTO trial). *The American Journal of Cardiology* 2006; 98(6): 729-733.

Australian Government Department of Health. (2013, 31 July 2013). "Promus Element Plus Monorail everolimus-eluting coronary stent system." Retrieved May 11th, 2014, from <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-device-promus-element-plus-monorail-130730.htm>.

Axel, D. I., Kunert, W., Goggelmann, C., Oberhoff, M., Herdeg, C., Kuttner, A., Wild, D. H., Brehm, B. R., Riessen, R., Koveker, G. and Karsch, K. R. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997; 96(2): 636-645.

Babapulle, M. N., Joseph, L., Belisle, P., Brophy, J. M. and Eisenberg, M. J. A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents. *The Lancet* 2004; 364(9434): 583-591.

Baierl, V., Baumgartner, S., Pollinger, B., Leibig, M., Rieber, J., König, A., Krotz, F., Sohn, H. Y., Siebert, U., Haimerl, W., Duhmke, E., Theisen, K., Klauss, V. and Schiele, T. M. Three-year clinical follow-up after strontium-90/yttrium-90 beta-irradiation for the treatment of in-stent coronary restenosis. *The American Journal of Cardiology* 2005; 96(10): 1399-1403.

Bangalore, S., Kumar, S., Fusaro, M., Amoroso, N., Attubato, M. J., Feit, F., Bhatt, D. L. and Slater, J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation* 2012; 125(23): 2873-2891.

B. Braun Melsungen AG. (2013). SeQuent Please. Retrieved Jul 17, 2013, from [www.bbraun.com](http://www.bbraun.com), [www.deb-bbraun.com](http://www.deb-bbraun.com).

B. Braun Melsungen AG (2013). SeQuent Please. <http://www.deb-bbraun.com/documents/Services/SeQuentPleaseImagePicture.jpg>. Melsungen, Germany, B. Braun Melsungen AG: Image.



Beatt, K. J., Serruys, P. W. and Hugenholtz, P. G. Restenosis after coronary angioplasty: new standards for clinical studies. *Journal of the American College of Cardiology* 1990; 15(2): 491-498.

Birkmeier, K. A., Kastrati, A., Byrne, R. A., Holle, H., Schulz, S., Tiroch, K., Kufner, S., Massberg, S., Laugwitz, K. L., Schomig, A. and Mehilli, J. Five-year clinical outcomes of sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in high-risk patients. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2011; 77(4): 494-501.

Böcker, W., Denk, H. and Heitz, P. U. *Kardiovaskuläres System in Pathologie*. München-Jena, Urban & Fischer: 2004, 3. Auflage, 462-463.

Bondesson, P., Lagerqvist, B., James, S. K., Olivecrona, G. K., Venetsanos, D. and Harnek, J. Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2012; 8(4): 444-449.

Boston Scientific Corporation (2008). TAXUSTM Liberté™ Stent von BOSTON SCIENTIFIC: Die erste zweite Generation mit Design zur Wirkstoffverteilung. [www.bscintlpreskit.com](http://www.bscintlpreskit.com). Boston Scientific Corporation.

Braun, H. *Handlexikon der Medizinischen Praxis - Diagnostik und Therapie*, Medica Verlag Stuttgart - Wien - Zürich 1958; 3. Auflage, 67-70.

Byrne, R. A., Kastrati, A., Kufner, S., Massberg, S., Birkmeier, K. A., Laugwitz, K. L., Schulz, S., Pache, J., Fusaro, M., Seyfarth, M., Schomig, A., Mehilli, J., Intracoronary, S. and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents, I. Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) Trial. *European Heart Journal* 2009; 30(20): 2441-2449.

Byrne, R. A., Sarafoff, N., Kastrati, A. and Schomig, A. Drug-eluting stents in percutaneous coronary intervention: a benefit-risk assessment. *Drug Safety: an International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience* 2009; 32(9): 749-770.

Byrne, R. A., Joner, M., Tada, T. and Kastrati, A. Restenosis in bare metal and drug-eluting stents: distinct mechanistic insights from histopathology and optical intravascular imaging. *Minerva Cardioangiologica* 2012; 60(5): 473-489.

Byrne, R. A. and Tada, T. *Management of Late Restenosis due to Neoatherosclerosis*. Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) 2012, Miami, Florida.

Byrne, R. A., Neumann, F. J., Mehilli, J., Piniček, S., Wolff, B., Tiroch, K., Schulz, S., Fusaro, M., Ott, I., Ibrahim, T., Hausleiter, J., Valina, C., Pache, J., Laugwitz, K. L., Massberg, S., Kastrati, A. and investigators, I.-D. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *The Lancet* 2013; 381(9865): 461-467.

Camenzind, E., Bakker, W. H., Reijs, A., van Geijlswijk, I. M., Boersma, E., Kutryk, M. J., Krenning, E. P., Roelandt, J. R. and Serruys, P. W. Site-specific intracoronary heparin delivery in humans after balloon angioplasty. A radioisotopic assessment of regional pharmacokinetics. *Circulation* 1997; 96(1): 154-165.

Campeau, L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54(3): 522-523.

Canadian Cardiovascular Society (1976). Canadian Cardiovascular Society Grading of Angina Pectoris. Retrieved Sep 4, 2013, from [http://www.ccs.ca/position\\_statements/index\\_e.aspx](http://www.ccs.ca/position_statements/index_e.aspx).

Cassese, S. and Kastrati, A. Not all drug-eluting balloons are equally good for patients, not all patients are equally suitable for drug-eluting balloons. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2012; 8(4): 417-421.

Cortese, B., Sgueglia, G. A. and Granada, J. F. Paclitaxel coated balloons, the time for awareness has come. *International Journal of Cardiology* 2013; 164(1): 1-2.

Cosgrave, J., Melzi, G., Corbett, S., Biondi-Zoccai, G. G., Babic, R., Airolidi, F., Chieffo, A., Sangiorgi, G. M., Montorfano, M., Michev, I., Carlino, M. and Colombo, A. Repeated drug-eluting stent implantation for drug-eluting stent restenosis: the same or a different stent. *American Heart Journal* 2007; 153(3): 354-359.

Costa, M. A. and Simon, D. I. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation* 2005; 111(17): 2257-2273.

Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D. J., van Es, G. A., Steg, P. G., Morel, M. A., Mauri, L., Vranckx, P., McFadden, E., Lansky, A., Hamon, M., Krucoff, M. W. and Serruys, P. W.: the Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115(17): 2344-2351.

Dangas, G. D., Claessen, B. E., Caixeta, A., Sanidas, E. A., Mintz, G. S. and Mehran, R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56(23): 1897-1907.

Daemen, J., Wenaweser, P., Tsuchida, K., Abrecht, L., Vaina, S., Morger, C., Kukreja, N., Juni, P., Sianos, G., Hellige, G., van Domburg, R. T., Hess, O. M., Boersma, E., Meier, B., Windecker, S. and Serruys, P. W. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007, 369(9562): 667-678.

Dorenkamp, M., Boldt, J., Leber, A. W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Haverkamp, W. and Bonaventura, K. Cost-effectiveness of Paclitaxel-coated balloon angioplasty in patients with drug-eluting stent restenosis. *Clin Cardiol* 2013; 36(7): 407-413.

Dotter, C. T. and Judkins, M. P. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. *Circulation* 1964; 30: 654-670.

Finn, A. V., Nakazawa, G., Joner, M., Kolodgie, F. D., Mont, E. K., Gold, H. K. and Virmani, R. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2007; 27(7): 1500-1510.

Fischman, D. L., Leon, M. B., Baim, D. S., Schatz, R. A., Savage, M. P., Penn, I., Detre, K., Veltri, L., Ricci, D., Nobuyoshi, M. and et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *The New England Journal of Medicine* 1994; 331(8): 496-501.

Galassi, A. R., Colombo, A., Buchbinder, M., Grasso, C., Tomasello, S. D., Ussia, G. P. and Tamburino, C. Long-term outcomes of bifurcation lesions after implantation of drug-eluting stents with the "mini-crush technique". *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2007; 69(7): 976-983.

Garot, P., Lefevre, T., Savage, M., Louvard, Y., Bamlet, W. R., Willerson, J. T., Morice, M. C. and Holmes, D. R., Jr. Nine-month outcome of patients treated by percutaneous coronary interventions for bifurcation lesions in the recent era: a report from the Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46(4): 606-612.

Giri, S., Ito, S., Lansky, A. J., Mehran, R., Margolis, J., Gilmore, P., Garratt, K. N., Cummins, F., Moses, J., Rentrop, P., Oesterle, S., Power, J., Kent, K. M., Satler, L. F., Pichard, A. D., Wu, H., Greenberg, A., Bucher, T. A., Kerker, W., Abizaid, A. S., Saucedo, J., Leon, M. B. and Popma, J. J. Clinical and angiographic outcome in the laser angioplasty for restenotic stents (LARS) multicenter registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2001; 52(1): 24-34.

Goldman, B., Blanke, H. and Wolinsky, H. Influence of pressure on permeability of normal and diseased muscular arteries to horseradish peroxidase. A new catheter approach. *Atherosclerosis* 1987; 65(3): 215-225.

Gray, W. A. and Granada, J. F. Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis. *Circulation* 2010; 121(24): 2672-2680.

Grise, M. A., Massullo, V., Jani, S., Popma, J. J., Russo, R. J., Schatz, R. A., Guarneri, E. M., Steuterman, S., Cloutier, D. A., Leon, M. B., Tripuraneni, P. and Teirstein, P. S. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation* 2002; 105(23): 2737-2740.

Grüntzig, A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *The Lancet* 1978; 1(8058): 263.

Grüntzig, A. R., Senning, A. and Siegenthaler, W. E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *The New England Journal of Medicine* 1979; 301(2): 61-68.

Guiteras Val, P., Bourassa, M. G., David, P. R., Bonan, R., Crepeau, J. Dyrda, I. and Lesperance, J. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Montreal Heart Institute experience. *The American Journal of Cardiology* 1987; 60(3): 50B-55B.

Habara, S., Mitsudo, K., Kadota, K., Goto, T., Fujii, S., Yamamoto, H., Katoh, H., Oka, N., Fuku, Y., Hosogi, S., Hirono, A., Maruo, T., Tanaka, H., Shigemoto, Y., Hasegawa, D., Tasaka, H., Kusunose, M., Otsuru, S., Okamoto, Y., Saito, N., Tsujimoto, Y., Eguchi, H., Miyake, K. and Yoshino, M. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC. Cardiovascular Interventions* 2011; 4(2): 149-154.

Habara, S., Iwabuchi, M., Inoue, N., Nakamura, S., Asano, R., Nanto, S., Hayashi, Y., Shiode, N., Saito, S., Ikari, Y., Kimura, T., Hosokawa, J., Nakamura, M., Kotani, J.-I., Kozuma, K. and Mitsudo, K. A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *American Heart Journal* 2013; 166(3): 527-533.e522.

Herold, G. und Mitarbeiter. I. Hämatologie, Chemotherapie mit Zytostatika in Innere Medizin. Gerd Herold 2013, Köln: 112-115.

Holmes, D. R., Jr., Savage, M., LaBlanche, J. M., Grip, L., Serruys, P. W., Fitzgerald, P., Fischman, D., Goldberg, S., Brinker, J. A., Zeiher, A. M., Shapiro, L. M., Willerson, J., Davis, B. R., Ferguson, J. J., Popma, J., King, S. B., 3rd, Lincoff, A. M., Tcheng, J. E., Chan, R., Granett, J. R. and Poland, M. Results of Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2002; 106(10): 1243-1250.

Holmes, D. R., Jr., Teirstein, P., Satler, L., Sketch, M., O'Malley, J., Popma, J. J., Kuntz, R. E., Fitzgerald, P. J., Wang, H., Caramanica, E., Cohen, S. A. and Investigators, S. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISr randomized trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2006; 295 (11): 1264-1273.

Hong, M. K., Wong, S. C., Farb, A., Mehlman, M. D., Virmani, R., Barry, J. J. and Leon, M. B. Feasibility and drug delivery efficiency of a new balloon angioplasty catheter capable of performing simultaneous local drug delivery. *Coronary Artery Disease* 1993; 4(11): 1023-1027.

Huang, S. and Houghton, P. J. Mechanisms of resistance to rapamycins. *Drug Resistance Updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy* 2001; 4(6): 378-391.

Indermuehle, A., Bahl, R., Lansky, A. J., Froehlich, G. M., Knapp, G., Timmis, A. and Meier, P. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2013; 99(5): 327-333.

Joner, M., Finn, A. V., Farb, A., Mont, E. K., Kolodgie, F. D., Ladich, E., Kutys, R., Skorija, K., Gold, H. K. and Virmani, R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(1): 193-202.

Joner, M., Byrne, R. A., Lapointe, J. M., Radke, P. W., Bayer, G., Steigerwald, K. and Wittchow, E. Comparative assessment of drug-eluting balloons in an advanced porcine model of coronary restenosis. *Thrombosis and Haemostasis* 2011; 105(5): 864-872.

Kastrati, A., Mehilli, J., Dirschinger, J., Pache, J., Ulm, K., Schühlen, H., Seyfarth, M., Schmitt, C., Blasini, R., Neumann, F. J. and Schomig, A. Restenosis after coronary placement of various stent types. *The American Journal of Cardiology* 2001; 87(1): 34-39.

Kastrati, A., Dibra, A., Eberle, S., Mehilli, J., Suarez de Lezo, J., Goy, J. J., Ulm, K. and Schomig, A. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2005, 294(7): 819-825.

Kastrati, A., Mehilli, J., von Beckerath, N., Dibra, A., Hausleiter, J., Pache, J., Schühlen, H., Schmitt, C., Dirschinger, J., Schomig, A. and Investigators, I.-D. S. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2005; 293(2): 165-171.

Kastrati, A., Dibra, A., Mehilli, J., Mayer, S., Piniack, S., Pache, J., Dirschinger, J. and Schomig, A. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113(19): 2293-2300.

Kastrati, A. and Byrne, R. New roads, new ruts: lessons from drug-eluting stent restenosis. *JACC. Cardiovascular Interventions* 2011; 4(2): 165-167.

Kuntz, R. E., Safian, R. D., Levine, M. J., Reis, G. J., Diver, D. J. and Baim, D. S. Novel approach to the analysis of restenosis after the use of three new coronary devices. *Journal of the American College of Cardiology* 1992; 19(7): 1493-1499.

Kurmasheva, R. T., Huang, S. and Houghton, P. J. Predicted mechanisms of resistance to mTOR inhibitors. *British Journal of Cancer* 2006; 95(8): 955-960.

Latib, A., Mussardo, M., Ielasi, A., Tarsia, G., Godino, C., Al-Lamee, R., Chieffo, A., Aioldi, F., Carlino, M., Montorfano, M. and Colombo, A. Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis. *JACC. Cardiovascular Interventions* 2011; 4(2): 155-164.

Latib, A., Colombo, A., Castriota, F., Micari, A., Cremonesi, A., De Felice, F., Marchese, A., Tespili, M., Presbitero, P., Sgueglia, G. A., Buffoli, F., Tamburino, C., Varbella, F. and Menozzi, A. A Randomized Multicenter Study Comparing a Paclitaxel Drug-Eluting Balloon With a Paclitaxel-Eluting Stent in Small Coronary Vessels: The BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60(24): 2473-2480.

Lemos, P. A., Serruys, P. W., van Domburg, R. T., Saia, F., Arampatzis, C. A., Hoye, A., Degertekin, M., Tanabe, K., Daemen, J., Liu, T. K., McFadden, E., Sianos, G., Hofma, S. H., Smits, P. C., van der Giessen, W. J. and de Feyter, P. J. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004; 109(2): 190-195.

Leuner, C. (Apr 06 2012) The Heart.de - Informationen zum Thema Herzkrankheiten für Patienten und Ärzte. Retrieved Nov 11, 2013, from [http://www.theheart.de/images/02\\_PTCA\\_LCA\\_Stenose\\_RAO.jpg](http://www.theheart.de/images/02_PTCA_LCA_Stenose_RAO.jpg).

Levin, A. D., Vukmirovic, N., Hwang, C. W. and Edelman, E. R. Specific binding to intracellular proteins determines arterial transport properties for rapamycin and paclitaxel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101(25): 9463-9467.

Levine, G. N., Bates, E. R., Blankenship, J. C., Bailey, S. R., Bittl, J. A., Cercek, B., Chambers, C. E., Ellis, S. G., Guyton, R. A., Hollenberg, S. M., Khot, U. N., Lange, R. A., Mauri, L., Mehran, R., Moussa, I. D., Mukherjee, D., Nallamothu, B. K. and Ting, H. H. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011, 124(23): 2574-2609.

Lloyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., De Simone, G., Ferguson, T. B., Flegal, K., Ford, E., Furie, K., Go, A., Greenlund, K., Haase, N., Hailpern, S., Ho, M., Howard, V., Kissela, B., Kittner, S., Lackland, D., Lisabeth, L., Marelli, A., McDermott, M., Meigs, J., Mozaffarian, D., Nichol, G., O'Donnell, C., Roger, V., Rosamond, W., Sacco, R., Sorlie, P., Stafford, R., Steinberger, J., Thom, T., Wasserthiel-Smoller, S., Wong, N., Wylie-Rosett, J., Hong, Y., American Heart Association Statistics, Committee and Stroke Statistics, Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119(3): 480-486.

Lüllmann, H., Mohr, K. and Hein, L. Maligne Neoplasien, Zytostatika in Pharmakologie und Toxikologie. *Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen*. Stuttgart-New York, Georg Thieme Verlag KG, 2006, 16. Auflage, 426.

Madu, E. C., Richardson, K. D., Ozigbo, O. H. and Baugh, D. S. Improving cardiovascular disease prevention and management in Africa: issues to consider for the 21st century. *Ethnicity & Disease* 2003; 13(2 Suppl 2): S71-76.

Madu, E. C., Tulloch-Reid, E., Edwards, P., Baugh, D. S. and Kong, B. W. Developing sustainable cardiovascular care for low-resource nations. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54(11): 1038-1039; author reply 1039.

Marroquin, O. C., Selzer, F., Mulukutla, S. R., Williams, D. O., Vlachos, H. A., Wilensky, R. L., Tanguay, J. F., Holper, E. M., Abbott, J. D., Lee, J. S., Smith, C., Anderson, W. D., Kelsey, S. F. and Kip, K. E. A comparison of bare-metal and drug-eluting stents for off-label indications. *The New England Journal of Medicine* 2008; 358(4): 342-352.

Mauri, L., Orav, E. J., O'Malley, A. J., Moses, J. W., Leon, M. B., Holmes, D. R., Jr., Teirstein, P. S., Schofer, J., Breithardt, G., Cutlip, D. E., Kereiakes, D. J., Shi, C., Firth, B. G., Donohoe, D. J. and Kuntz, R. E. Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005; 111(3): 321-327.

Mayne Pharma (USA), Inc., (2006). Paclitaxel Injection, Solution. Retrieved Sep 17, 2013, from <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfocfm?archiveid=7467>.

Mehilli, J., Kastrati, A., Schühlen, H., Dibra, A., Dotzer, F., von Beckerath, N., Bollwein, H., Pache, J., Dirschinger, J., Berger, P. P. and Schomig, A., Intracoronary Stenting Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics Study Investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of Clopidogrel. *Circulation* 2004; 110(24): 3627-3635.

Mehilli, J., Byrne, R. A., Tiroch, K., Piniack, S., Schulz, S., Kufner, S., Massberg, S., Laugwitz, K. L., Schomig, A., Kastrati, A. and Investigators, I.-D. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *Journal of the American College Cardiology* 2010; 55(24): 2710-2716.

Mehilli, J., Pache, J., Abdel-Wahab, M., Schulz, S., Byrne, R. A., Tiroch, K., Hausleiter, J., Seyfarth, M., Ott, I., Ibrahim, T., Fusaro, M., Laugwitz, K. L., Massberg, S., Neumann, F. J., Richardt, G., Schomig, A., Kastrati, A. Is Drug-Eluting-Stenting Associated with Improved Results in Coronary Artery Bypass Grafts, I. Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial. *The Lancet* 2011; 378(9796): 1071-1078.

Mehran, R., Dangas, G., Abizaid, A. S., Mintz, G. S., Lansky, A. J., Satler, L. F., Pichard, A. D., Kent, K. M., Stone, G. W. and Leon, M. B., Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis : Classification and Implications for Long-Term Outcome. *Circulation* 1999; 100(18): 1872-1878.

Mehran, R., Dangas, G., Abizaid, A., Lansky, A. J., Mintz, G. S., Pichard, A. D., Satler, L. F., Kent, K. M., Waksman, R., Stone, G. W. and Leon, M. B. Treatment of focal in-stent restenosis with balloon angioplasty alone versus stenting: Short- and long-term results. *American Heart Journal* 2001; 141(4): 610-614.

Morice, M. C., Serruys, P. W., Sousa, J. E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., Molnar, F. and Falotico, R., the Ravel Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *The New England Journal of Medicine* 2002; 346(23): 1773-1780.

Moses, J. W., Leon, M. B., Popma, J. J., Fitzgerald, P. J., Holmes, D. R., O'Shaughnessy, C., Caputo, R. P., Kereiakes, D. J., Williams, D. O., Teirstein, P. S., Jaeger, J. L. and Kuntz, R. E., the Sirius Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349(14): 1315-1323.

Navarese, E. P., Austin, D., Gurbel, P. A., Andreotti, F., Tantry, U., James, S., Buffon, A., Kozinski, M., Obonska, K., Bliden, K., Jeong, Y.-H., Kubica, J. and Kunadian, V. Drug-coated balloons in treatment of in-stent restenosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Research in Cardiology* 2013; 102(4): 279-287.

Nobuyoshi, M., Kimura, T., Nosaka, H., Mioka, S., Ueno, K., Yokoi, H., Hamasaki, N., Horiuchi, H. and Ohishi, H. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *Journal of the American College of Cardiology* 1988; 12(3): 616-623.

Palmaz, J. C., Sibbitt, R. R., Reuter, S. R., Tio, F. O. and Rice, W. J. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. *Work in progress. Radiology* 1985; 156(1): 73-77.

Pershukov, I. V., Niiazova-Karben, Z. A., Batyraliev, T. A., Erionuchu, B., Giuler, N., Temamogullari, A., Ozgul, S., Akgul, F., Kadayifchi, S., Serchelik, A., Dogru, O., Demirbash, O., Shengiul, K., Karaus, A., Kalenich, O., Preobrazhenskii, D. V., Peresytko, M. K., Petrakova, L. N. and Sidorenko, B. A. [Effectiveness of excimer laser coronary angioplasty in treatment of patients with in-stent restenosis]. *Kardiologija* 2003; 43(10): 35-44.

Piaggio, G., Elbourne, D. R., Altman, D. G., Pocock, S. J., Evans, S. J. and Group, C. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2006; 295(10): 1152-1160.

Pocock, S. J., Lansky, A. J., Mehran, R., Popma, J. J., Fahy, M. P., Na, Y., Dangas, G., Moses, J. W., Pucelikova, T., Kandzari, D. E., Ellis, S. G., Leon, M. B. and Stone, G. W. Angiographic surrogate end points in drug-eluting stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 51(1): 23-32.

Puel, J., Joffre, F., Rousseau, H., Guermonprez, J. L., Lancelin, B., Morice, M. C., Valeix, B., Imbert, C. and Bounhoure, J. P. [Self-expanding coronary endoprosthesis in the prevention of restenosis following transluminal angioplasty. Preliminary clinical study]. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux* 1987; 80(8): 1311-1312.



Rankin, J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish Medical Journal* 1957; 2(5): 200-215.

Rasheed, Q., Cacchione, J. G., Berry, J., Richards, F., Bryant, L., Strony, J., Enger, C. and Hodgson, J. M. Local intramural drug delivery using an infusion balloon following angioplasty in normal and atherosclerotic vessels. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 1994; 31(3): 240-245.

Rittger, H., Brachmann, J., Sinha, A. M., Waliszewski, M., Ohlow, M., Brugger, A., Thiele, H., Birkemeyer, R., Kurowski, V., Breithardt, O. A., Schmidt, M., Zimmermann, S., Lonke, S., von Cranach, M., Nguyen, T. V., Daniel, W. G. and Wohrle, J. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59(15): 1377-1382.

Schatz, R. A., Palmaz, J. C., Tio, F. O., Garcia, F., Garcia, O. and Reuter, S. R. Balloon-expandable intracoronary stents in the adult dog. *Circulation* 1987; 76(2): 450-457.

Schatz, R. A., Baim, D. S., Leon, M., Ellis, S. G., Goldberg, S., Hirshfeld, J. W., Cleman, M. W., Cabin, H. S., Walker, C., Stagg, J. and et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991; 83(1): 148-161.

Scheller, B., Speck, U., Romeike, B., Schmitt, A., Sovak, M., Bohm, M. and Stoll, H. P. Contrast media as carriers for local drug delivery. Successful inhibition of neointimal proliferation in the porcine coronary stent model. *European Heart Journal* 2003; 24(15): 1462-1467.

Scheller, B., Speck, U., Schmitt, A., Bohm, M. and Nickenig, G. Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42(8): 1415-1420.

Scheller, B., Speck, U., Abramjuk, C., Bernhardt, U., Bohm, M. and Nickenig, G. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation* 2004; 110(7): 810-814.

Scheller, B., Hehrlein, C., Bocksch, W., Rutsch, W., Haghi, D., Dietz, U., Bohm, M. and Speck, U. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *The New England Journal of Medicine* 2006; 355(20): 2113-2124.

Scheller, B., Hehrlein, C., Bocksch, W., Rutsch, W., Haghi, D., Dietz, U., Bohm, M. and Speck, U. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society* 2008; 97(10): 773-781.

Scheller, B., Clever, Y. P., Kelsch, B., Hehrlein, C., Bocksch, W., Rutsch, W., Haghi, D., Dietz, U., Speck, U., Bohm, M. and Cremers, B. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC. Cardiovascular Interventions* 2012; 5(3): 323-330.

Schömig, A., Neumann, F. J., Kastrati, A., Schühlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E. M., Richardt, G., Alt, E., Schmitt, C. and Ulm, K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *The New England Journal of Medicine* 1996; 334(17): 1084-1089.

Schömig, A., Dibra, A., Windecker, S., Mehilli, J., Suarez de Lezo, J., Kaiser, C., Park, S. J., Goy, J. J., Lee, J. H., Di Lorenzo, E., Wu, J., Juni, P., Pfisterer, M. E., Meier, B. and Kastrati, A. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(14): 1373-1380.

Schühlen, H., Kastrati, A., Mehilli, J., Hausleiter, J., Pache, J., Dirschinger, J. and Schomig, A. Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement. *American Heart Journal* 2004; 147(2): 317-322.

Serruys, P. W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Emanuelsson, H., Marco, J., Legrand, V., Materne, P. et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *Benestent Study Group. The New England Journal of Medicine* 1994; 331(8): 489-495.

Serruys, P. W. ARTS I -- the rapamycin eluting stent; ARTS II -- the rosy prophecy. *European Heart Journal* 2002; 23(10): 757-759.

Serruys, P. W., Kutryk, M. J. and Ong, A. T. Coronary-artery stents. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354(5): 483-495.

Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F. and Kappenberger, L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *The New England Journal of Medicine* 1987; 316(12): 701-706.

Smith, S. C., Jr., Feldman, T. E., Hirshfeld, J. W., Jr., Jacobs, A. K., Kern, M. J., King, S. B., 3rd, Morrison, D. A., O'Neill, W. W., Schaff, H. V., Whitlow, P. L., Williams, D. O., Antman, E. M., Smith, S. C., Jr., Adams, C. D., Anderson, J. L., Faxon, D. P., Fuster, V., Halperin, J. L., Hiratzka, L. F., Hunt, S. A., Jacobs, A. K., Nishimura, R., Ornato, J. P., Page, R. L., Riegel, B., ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Journal of the American College of Cardiology* 2006, 47(1): e1-121.

Sousa, J. E., Serruys, P. W. and Costa, M. A. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I. *Circulation* 2003; 107(17): 2274-2279.

Sousa, J. E., Serruys, P. W. and Costa, M. A. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part II. *Circulation* 2003; 107(18): 2383-2389.

Speck, U., Scheller, B., Abramjuk, C., Grossmann, S., Mahnkopf, D. and Simon, O. Inhibition of restenosis in stented porcine coronary arteries: uptake of Paclitaxel from angiographic contrast media. *Investigative Radiology* 2004; 39(3): 182-186.

Statistisches Bundesamt (Hrsg.) 2012. *Gesundheit. Todesursachen in Deutschland 2011*. Wiesbaden, Statistisches Bundesamt.

Statistisches Bundesamt. (2014, 12.12.2013). *Todesursachen. Gesundheit – Retrieved May 12th, 2014 from <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html>*.

Steinberg, D. H., Gaglia, M. A., Jr., Pinto Slottow, T. L., Roy, P., Bonello, L., De Labriolle, A., Lemesle, G., Torguson, R., Kineshige, K., Xue, Z., Suddath, W. O., Kent, K. M., Satler, L. F., Pichard, A. D., Lindsay, J. and Waksman, R. Outcome differences with the use of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis of bare-metal stents versus drug-eluting stents. *The American Journal of Cardiology* 2009; 103(4): 491-495.

Stone, G. W., Ellis, S. G., Cox, D. A., Hermiller, J., O'Shaughnessy, C., Mann, J. T., Turco, M., Caputo, R., Bergin, P., Greenberg, J., Popma, J. J., Russell, M. E. and Investigators, T.-I. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine* 2004, 350(3): 221-231.

Stone, G. W., Ellis, S. G., O'Shaughnessy, C. D., Martin, S. L., Satler, L., McGarry, T., Turco, M. A., Kereiakes, D. J., Kelley, L., Popma, J. J., Russell, M. E. and Investigators, T. V. I. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association* 2006; 295(11): 1253-1263.

Takagi, H. and Umemoto, T. An updated meta-analysis of randomized controlled trials of everolimus- versus paclitaxel-eluting stents. *International Journal of Cardiology* 2011; 151(3): 354-355.

Takebayashi, H., Mintz, G. S., Carlier, S. G., Kobayashi, Y., Fujii, K., Yasuda, T., Costa, R. A., Moussa, I., Dangas, G. D., Mehran, R., Lansky, A. J., Kreps, E., Collins, M. B., Colombo, A., Stone, G. W., Leon, M. B. and Moses, J. W. Nonuniform strut distribution correlates with more neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 110(22): 3430-3434.

The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Disease of the Heart and Great Vessels*. Boston, Mass., Little, Brown & Co 1994.

Tonino, P. A., De Bruyne, B., Pijls, N. H., Siebert, U., Ikeno, F., van' t Veer, M., Klauss, V., Manoharan, G., Engstrom, T., Oldroyd, K. G., Ver Lee, P. N., MacCarthy, P. A., Fearon, W. F. and Investigators, F. S. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360(3): 213-224.

Topol, E. J. and Nissen, S. E. Our Preoccupation With Coronary Luminology: The Dissociation Between Clinical and Angiographic Findings in Ischemic Heart Disease. *Circulation* 1995; 92: 2333-2342.

Topol, E. J. and Serruys, P. W. Frontiers in interventional cardiology. *Circulation* 1998; 98(17): 1802-1820.

Uchida, T., Popma, J., Stone, G. W., Ellis, S. G., Turco, M. A., Ormiston, J. A., Muramatsu, T., Nakamura, M., Nanto, S., Yokoi, H. and Baim, D. S. The clinical impact of routine angiographic follow-up in randomized trials of drug-eluting stents: a critical assessment of "oculostenotic" reintervention in patients with intermediate lesions. *JACC. Cardiovascular Interventions* 2010; 3(4): 403-411.

Unverdorben, M., Vallbracht, C., Cremers, B., Heuer, H., Hengstenberg, C., Maikowski, C., Werner, G. S., Antoni, D., Kleber, F. X., Bocksch, W., Leschke, M., Ackermann, H., Boxberger, M., Speck, U., Degenhardt, R. and Scheller, B. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009; 119(23): 2986-2994.

van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J. and van Gijn, J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-607.

Virmani, R., Guagliumi, G., Farb, A., Musumeci, G., Grieco, N., Motta, T., Mihalcsik, L., Tsepili, M., Valsecchi, O. and Kolodgie, F. D. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 2004; 109(6): 701-705.

vom Dahl, J., Dietz, U., Haager, P. K., Silber, S., Niccoli, L., Buettner, H. J., Schiele, F., Thomas, M., Commeau, P., Ramsdale, D. R., Garcia, E., Hamm, C. W., Hoffmann, R., Reineke, T. and Klues, H. G. Rotational atherectomy does not reduce recurrent in-stent restenosis: results of the angioplasty versus rotational atherectomy for treatment of diffuse in-stent restenosis trial (ARTIST). *Circulation* 2002; 105(5): 583-588.

Waksman, R., Ajani, A. E., White, R. L., Chan, R., Bass, B., Pichard, A. D., Satler, L. F., Kent, K. M., Torguson, R., Deible, R., Pinnow, E. and Lindsay, J. Five-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis. *Circulation* 2004; 109(3): 340-344.

Wijns, W., Kolh, P., Danchin, N., Di Mario, C., Falk, V., Folliguet, T., Garg, S., Huber, K., James, S., Knuuti, J., Lopez-Sendon, J., Marco, J., Menicanti, L., Ostojic, M., Piepoli, M. F., Pirlet, C., Pomar, J. L., Reifart, N., Ribichini, F. L., Schalij, M. J., Sergeant, P., Serruys, P. W., Silber, S., Sousa Uva, M. and Taggart, D. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology, the European

Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions, (2010). Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2010, 31(20): 2501-2555.

Wilensky, R. L., March, K. L. and Hathaway, D. R. Direct intraarterial wall injection of microparticles via a catheter: a potential drug delivery strategy following angioplasty. *American Heart Journal* 1991; 122(4 Pt 1): 1136-1140.

Wilensky, R. L., March, K. L., Gradus-Pizlo, I., Schauwecker, D., Michaels, M. B., Robinson, J., Carlson, K. and Hathaway, D. R. Regional and arterial localization of radioactive microparticles after local delivery by unsupported or supported porous balloon catheters. *American Heart Journal* 1995; 129(5): 852-859.

Windecker, S., Remondino, A., Eberli, F. R., Juni, P., Raber, L., Wenaweser, P., Togni, M., Billinger, M., Tuller, D., Seiler, C., Roffi, M., Corti, R., Sutsch, G., Maier, W., Luscher, T., Hess, O. M., Egger, M. and Meier, B. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *The New England Journal of Medicine* 2005, 353(7): 653-662.

Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J. P., Cremer, J., Falk, V., Filippatos, G., Hamm, C., Head, S. J., Juni, P., Kappetein, A. P., Kastrati, A., Knuuti, J., Landmesser, U., Laufer, G., Neumann, F. J., Richter, D. J., Schauerte, P., Sousa Uva, M., Stefanini, G. G., Taggart, D. P., Torracca, L., Valgimigli, M., Wijns, W., Witkowski, A. and Authors/Task Force members. 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). *European Heart Journal* 2014, 35(37): 2541-2619.

Wöhrle, J., Zadura, M., Mobius-Winkler, S., Leschke, M., Opitz, C., Ahmed, W., Barragan, P., Simon, J. P., Cassel, G. and Scheller, B. SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60(18): 1733-1738.

Wolf-Maier, K., Cooper, R. S., Banegas, J. R., Giampaoli, S., Hense, H. W., Joffres, M., Kastarinen, M., Poulter, N., Primatesta, P., Rodriguez-Artalejo, F., Stegmayr, B., Thamm, M., Tuomilehto, J., Vanuzzo, D. and Vescio, F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289(18): 2363-2369.

World Health Organization (Hrsg.), 2002. Integrated Management of Cardiovascular Risk: report of a WHO meeting, Geneva Switzerland, Jul 9 –12 2002. Geneva, World Health Organization.

World Health Organization (Hrsg.), 2008. Deaths from CVD and Diabetes. Retrieved Sep 17, 2013, from [www.who.int/gho/ncd/mortality\\_morbidity/cvd](http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cvd).

World Health Organization. (2013, March 2013). Noncommunicable diseases. Media Centre-Fact sheets. Retrieved May 12, 2014, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>.

Yan, B. P., Ajani, A. E. and Waksman, R. Drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis: a clinical review. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2005; 6(1): 38-43.

Zeger, S. L., Liang, K. Y. and Albert, P. S. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. *Biometrics* 1988; 44(4): 1049-1060.

## 9. ANHANG

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigste Todesursachen 2011 in Deutschland	Seite 1
Abbildung 2: A. Arterie mit normalem Blutfluss B. Arterie mit Plaque und daraus resultierender Lumeneinengung	Seite 2
Abbildung 3: Koronarangiogramm mit deutlicher Stenose der LAD	Seite 3
Abbildung 4: Entfalteter Stent	Seite 4
Abbildung 5: A. STRESS-Studie: Minimaler Lumendurchmesser nach Angioplastie und BM-Stenting B. STRESS-Studie: Ereignisfreies Überleben nach Intervention	Seite 5
Abbildung 6: Koronarangiogramm mit deutlicher In-Stent-Restenose der rechten Koronararterie (RCA)	Seite 8
Abbildung 7: Angiographische Restenose nach 6-8 Monaten bzw. klinische Restenose nach 12 Monaten nach PES- oder SES-Implantation	Seite 9
Abbildung 8: Minimaler Lumendurchmesser vor und nach PCI mit PES bzw. PEB sowie zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie	Seite 11
Abbildung 9: Strukturformel Paclitaxel	Seite 12
Abbildung 10: Taxus-Stent Devices für die PCI	Seite 13
Abbildung 11: SeQuent Please Ballon-Katheter	Seite 15
Abbildung 12: Intervention mit Paclitaxel-beschichtetem Ballon-Katheter	Seite 16
Abbildung 13: Studienverlaufdiagramm	Seite 35
Abbildung 14: Kumulative Häufigkeit des Stenosendurchmessers (DS%) unterteilt nach den verschiedenen Therapiegruppen zum Zeitpunkt der Kontrollangiographie	Seite 38
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für Zielläsionsrevaskularisationen (TLR) nach Behandlungsgruppen	Seite 41

## 9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien der Studie	Seite 20
Tabelle 2: Ausschlusskriterien der Studie	Seite 20
Tabelle 3: Studienendpunkte	Seite 24
Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Patienten	Seite 34
Tabelle 5: Läsionscharakteristika im Rahmen der Index- Koronarangiographie/ -Intervention	Seite 36
Tabelle 6: Kontrollangiographie nach 6-8 Monaten	Seite 39
Tabelle 7: Klinische Ergebnisse nach einem Jahr pro Behandlungsgruppe	Seite 40



## 10. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Besonderen Dank möchte ich dem Leiter der Arbeitsgruppe für interventionelle Kardiologie Herrn Professor Dr. med. Adnan Kastrati aussprechen, für die Überlassung des Themas und die hiermit einhergehende Bereitstellung des Arbeitsplatzes im ISAResearch Zentrum. Herr Professor Kastrati stand jederzeit für ein freundliches, beratendes Gespräch zur Verfügung.

In der Anfangszeit als Doktorandin am Deutschen Herzzentrum stand zudem Frau Professor Dr. med. Julinda Mehilli für unterstützende und erklärende Gespräche zur Verfügung. Hierfür möchte ich ihr ebenfalls meinen Dank aussprechen.

Bei meiner persönlichen Betreuerin Frau Prof. Dr. med. Stefanie Schulz-Schüpke möchte ich mich herzlich für die liebevolle und engagierte Betreuung und Hilfe insbesondere bei der schriftlichen Fertigstellung der Arbeit bedanken.

Mein Dank gebührt ebenfalls allen Mitarbeitern des ISAResearch Teams des Deutschen Herzzentrums, insbesondere Frau Ngoglav Rifatov, die mir die Einarbeitung in die komplexen Datenbanken und somit die Grundlagen zur Mitarbeit im ISAResearch Team ermöglicht hat. Frau Heidrun Holle möchte ich in diesem Zusammenhang ebenfalls danken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. med. Sebastian Kufner für die Hilfe bei der Datenbankabfrage und -pflege bezüglich der Adverse Events bedanken.

Großen Dank möchte ich zudem meiner Doktorandenvorgängerin Corinna Bauer aussprechen, die sich große Mühe bei der Erstellung und Ergänzung der Einarbeitungsunterlagen gemacht hat und mir in der ersten Zeit mit viel Unterstützung zur Seite stand.

Ich möchte mich weiterhin bei allen bedanken, die es mir ermöglicht haben diese Arbeit fertig zu stellen.

Ganz besonders möchte ich hier meine Eltern Inge und Eckhard Wolff erwähnen, die mir sowohl das Medizinstudium als auch die Arbeit an der Dissertation ermöglicht haben und zu jeder Zeit liebevoll und unterstützend für mich da gewesen sind.

Meinem Freund Justin Strohm danke ich von ganzem Herzen für alles was er in dieser Zeit für mich getan hat. Ich hätte mir keine bessere Unterstützung wünschen können.

Ich danke auch meinem Bruder Lukas Wolff und allen Freunden, die mir in dieser Zeit motivierend zur Seite gestanden haben.