

Technische Universität München
Fakultät für Medizin
Aus der Klinik für Kardiologie
am Deutschen Herzzentrum München
des Freistaates Bayern
Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert

**Niedrigdosierte Paclitaxel-freisetzende Ballone gegen
konventionelle Paclitaxel-freisetzende Ballone zur Therapie von
Drug-Eluting-Stent- Restenosen bei Patienten mit koronarer
Herzkrankheit**

Felix Sebastian Altevogt

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Marcus Makowski

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. Prof. Dr. Franz Schilling

Die Dissertation wurde am 26. 10. 2020 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16. 03. 2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	4
2. Abbildungsverzeichnis	6
3. Einleitung	7
4. Hintergrund	10
4.1. Restenose nach DES-Implantation	10
4.2. Interventionelle Therapie von Patienten mit DES-Restenose	12
4.2.1. Ballonangioplastie (POBA)	14
4.2.2. Stent-in-Stent (DES)	15
4.2.3. Drug-Eluting Balloon (DEB)	16
5. Zielsetzung der Arbeit	20
6. Methodik	20
6.1. Konzept und Kriterien	20
6.1.1. Studienkonzept - Design, Durchführbarkeit und Sicherheit	20
6.1.2. Einschlusskriterien	23
6.1.3. Ausschlusskriterien	23
6.1.4. Statistik	24
6.2. Datenerhebung	25
6.2.1. Patientenaufnahme und Anamnese	25
6.2.2. Medikation	27
6.2.3. Laborkontrollen	27
6.2.4. EKG-Dokumentation	28
6.2.5. Herzkatheterbefunde	28
6.2.6. Follow-Ups	30
6.2.7. Digitale Datenbank	31
7. Ergebnisse	33
7.1. Basisdaten	33
7.2. Angiographisches Follow-Up	37
7.3. Klinisches Interview- Follow-up	39
8. Diskussion	42
8.1. Studienablauf und Vollständigkeit	42
8.2. Konzept der DES- Restenosebehandlung mittels DEB	42

8.3. Vergleich mit konventionellem medikamentenbeschichteten Ballonkatheter	43
8.4. Limitationen der Studie	45
9. Zusammenfassung	46
10. Ausblick	47
11. Quellenverzeichnis	48
12. Danksagung	52
13. Eidesstattliche Erklärung	53

1 Abkürzungsverzeichnis

ACC= American College of Cardiology

AE= Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)

AHA= American Heart Association

AP= Angina pectoris

aPTT= aktivierte partielle Thromboplastinzeit

BMS= Bare-Metall Stent (unbeschichteter Stent)

CCS= Canadian Cardiovascular Society

CK= Creatinkinase

CK-MB= Creatinkinase Muscle and Brain (Isoenzym)

CVRF= kardiovaskuläre Risikofaktoren

DCB= Drug-coated Balloon (Medikament-beschichteter Ballon)

DEB= Drug-eluting balloon (Medikament freisetzender Ballon)

DES= Drug-Eluting Stent (Medikament freisetzender Stent)

EES= Everolimus Eluting Stent (Everolimus freisetzender Stent)

ESC= European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)

GFR= glomeruläre Filtrationsrate

HDL= High Density Lipoprotein

INR= International Normalized Ratio

ISR= In-Stent-Restenose

ISR= In-Stent-Restenose

KHK= Koronare Herzkrankheit

LAD= Left anterior descending (englische Bezeichnung der RIVA)

LCA= Left coronary artery= koronares Hauptstamm-Gefäß, linke Koronararterie

LDL= Low Density Lipoprotein

LES= Limus-eluting Stent (Limus freisetzender Stent)

LLL= Late Lumen Loss (später Lumenverlust)

MACE= Major adverse cardiovascular events (schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse)

MI= Myokardinfarkt

MLD= Minimaler Lumen-Diameter

NOAK= Neue orale Antikoagulantien

NSTEMI= Nicht-ST-Hebungs-Infarkt

NYHA= New York Heart Association

OCT= Optical Coherence Tomography (optische Kohärenztomographie)

PCB= Paclitaxel-coated Balloon (Paclitaxel-beschichteter Ballon)

PCI= Percutaneous coronary intervention (perkutane Koronarintervention)

PES= Paclitaxel Eluting Stent (Paclitaxel freisetzender Stent)

POBA= plain old angioplasty (klassische Ballonangioplastie)

PTCA= perkutane transluminale coronare Angioplastie

RCA= Right Coronary Artery (rechte Koronararterie)

RCx= Ramus circumflexus

RD= Referenzdiameter

RIVA= Ramus interventricularis anterior

SAE= Serious Adverse Event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)

SES= Sirolimus Eluting Stent (Sirolimus freisetzender Stent)

STEMI= ST-Hebungs-Infarkt

TCFA = Thin-Cap Fibroatheroma (dünnschichtiges Fibroatherom)

TIMI= Thrombolysis in Myocardial Infarction (Study Group) (Thrombolyse beim Myokardinfarkt)

TLR= Target lesion revascularisation (Zielgefäßrevaskularisation)

ZES= Zotarolimus Eluting Stent (Zotarolimus freisetzender Stent)

%DS= In-Segment Diameter-Stenose

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Entwicklung einer In-Stent-Restenose.	8
Abbildung 2 Netzwerk der verfügbaren Behandlungsvergleiche für alle Arten von koronaren In-Stent- Restenosen mit prozentualen Stenosedurchmessern.	9
Abbildung 3 Beispielhafte OCT, hier Darstellung einer (BMS-)In-Stent Restenose.....	11
Abbildung 4 ESC Leitlinien für myokardiale Revaskularisation	14
Abbildung 5 Drug-coated balloon (DCB) Struktur und Mechanismus bei In-Stent Restenosen.	15
Abbildung 6 Ausschnitt der digitalen Datenbank, hier der QCA-Analyse	33
Abbildung 7 Ausschnitt der digitalen Datenbank, hier der Laborwerte	33
Abbildung 8. Studienverlaufsdiagramm.....	34
Abbildung 9. Primäre Endpunktanalyse: Kumulative Anzahl der prozentualen Stenosedurchmesser im Follow-up.....	41
Abbildung 10. Behandlungsgruppenbezogene Inzidenz von Zielläsion-Revaskularisationen.....	43
Abbildung 11. Behandlungsgruppenbezogene Inzidenz von Tod oder Myokardinfarkt.....	44

3 Einleitung

3. Einleitung

In Deutschland werden laut Deutschem Herzbericht pro Jahr über 350.000 Herzkatheterinterventionen durchgeführt, davon sind circa 275.000 mit Implantation eines Drug-Eluting Stents (DES). Die Tendenz ist steigend[1]. Bei der Koronarangiographie wird über eine Arterie ein Katheter bis zu den Koronarien vorgeschoben, mittels Kontrastmittelinjektion und C-Röntgen-Bogen werden die Herzkranzgefäße aus verschiedenen Projektionsebenen dargestellt. Falls im Zuge einer koronaren Herzkrankheit (KHK) Stenosen oder Verschlüsse entdeckt werden, können diese mittels perkutaner transluminaler coronarer Angioplastie (PTCA) wieder eröffnet werden.

1964 behandeln Dotter und Judkins erstmals eine femorale arterielle Stenose im Menschen perkutan mittels Kathetertechnik. Sie wiedereröffnen das Gefäß mithilfe von Teflon-Kathetern in verschiedenen Größen[2]. Jedoch erst durch die Entwicklung eines Ballondilatationskatheters 1974 von Andreas Gruentzig setzt sich die Behandlungsweise durch. Bei dieser Technik wird ein aufblasbarer Ballon über einen Katheter in das Gefäß eingeführt und die zu behandelnde Stenose somit wieder aufgeweitet. 1977 führt er die nichtoperative Dilatation einer Koronararterienstenose durch[3].

In den 1980ern werden Technik und Materialien der Angioplastie weiter verbessert, der Stent, eine Gefäßstütze bestehend aus mehreren Streben (Struts), wird entwickelt und gewinnt an Bedeutung in der interventionellen Kardiologie. Jedoch gibt es auch Hürden in der Weiterentwicklung- so schränken z.B. Stentthrombosen und Blutungen den Gebrauch zunächst ein, was durch Verfahrensoptimierung, neue Devices und Thrombozytenaggregationshemmung verbessert wird [4, 5]. Die wichtigste Limitation der perkutanen koronaren Intervention (PCI) stellt aber die In-Stent-Restenose dar. Anfangs nutzt man größtenteils Bare-Metall Stents (BMS), anschließend werden die DES der ersten und zweiten Generation entwickelt, mit denen der Anteil an Restenosen von 20-40% auf 10% der

Stentimplantationen verringert werden kann und sie sich somit durchsetzen[6, 7].

Bei den BMS handelt es sich um reine Metall-Stents. Der DES enthält an seiner Oberfläche Medikamentenbeschichtungen, die lokal antiproliferativ wirken. Dadurch unterscheiden sich die beiden Stent-Typen auch in ihrem Restenose-Muster.

Restenosen

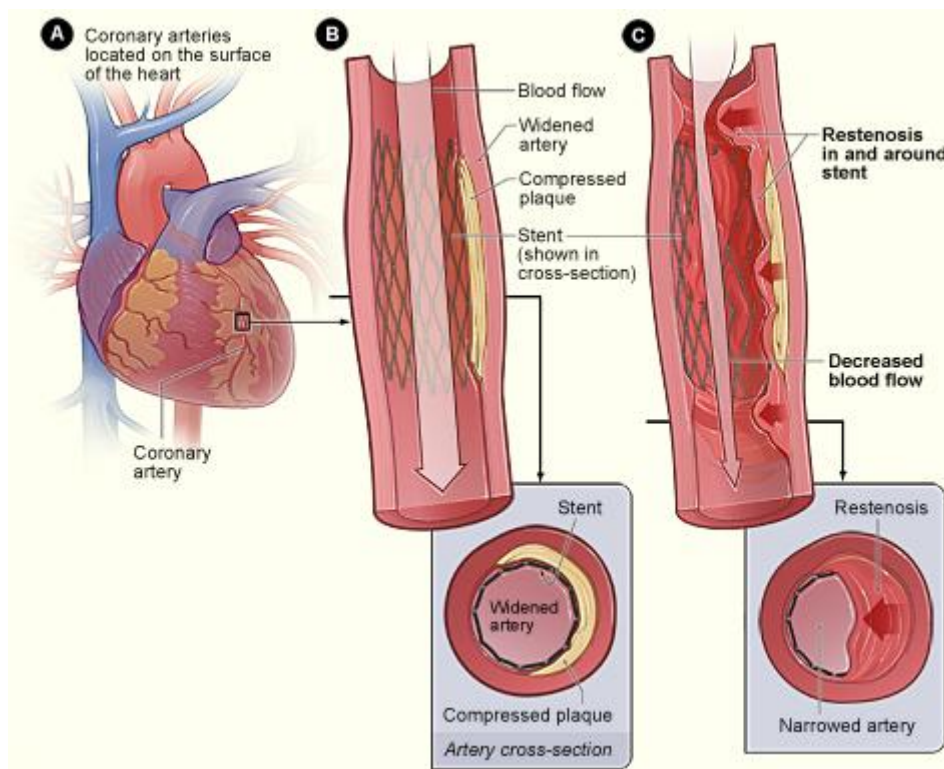


Abbildung 1 Bild A zeigt eine Koronararterie auf der Herzoberfläche. Bild B zeigt eine mittels Stent aufgeweitete Arterie mit normalem Blutfluss, das tiefergestellte Bild zeigt einen Querschnitt. In Bild C wächst mit der Zeit Gewebe durch und um den Stent, was zu partieller Verstopfung der Arterie und abnormem Blutfluss führt. Tiefergestellt ist erneut ein Querschnitt. *Quelle: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/stents> , National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health; U.S. Department of Health and Human Services; ohne Copyright.*

Zur Behandlung und somit zur Wiedereröffnung der im Stentbereich restenosierten Gefäße wurden verschiedene Devices genutzt und verglichen, u.a. die reine Ballonangioplastie (POBA), vaskuläre Brachytherapie, Rotablation, Laserverfahren, Cutting-/Scoring-Balloon, Kryoballoon, BMS- bzw. DES-Implantationen, sowie DEB (Drug Eluting Balloon)-Angioplastie, von

denen vor allem die POBA, der DES und der DEB mit ihren Studienresultaten hervorstechen.

So wie DES mit unterschiedlichen Wirkstoffen und in mehreren Generationen existieren, versucht man ebenfalls die DEB zu optimieren. Es kommen veränderte Wirkstoffkonzentrationen oder auch Trägersubstanzen zum Einsatz.

Für die Behandlung einer DES-In-Stent-Restenose wird, unter Berufung auf die ESC (European Society of Cardiology)- Guidelines für myokardiale Revaskularisation von 2018 [8], die Datenlage aus zwei Metaanalysen von Siontis et al. [9] und Giacoppo et al. [10], sowie die Studie RIBS IV von Alfonso et al. [11], der Einsatz eines DES oder DEB empfohlen.

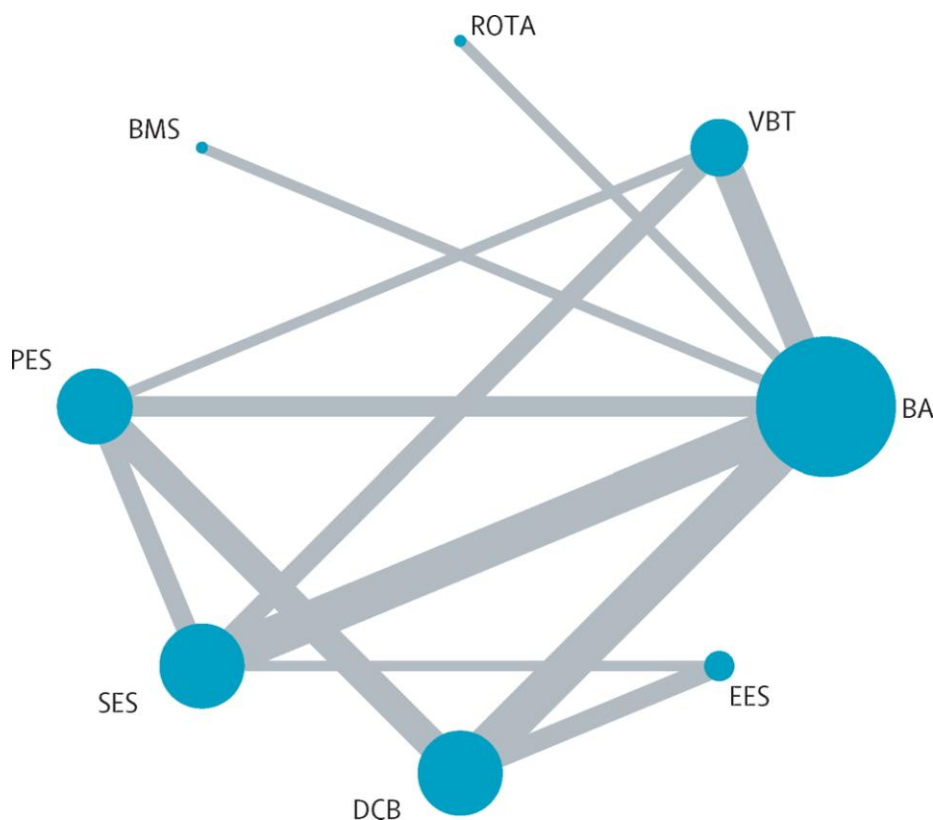


Abbildung 2 Netzwerk der verfügbaren Vergleichsarten für alle Arten von koronaren In-Stent-Restenosen mit prozentualen Stenosedurchmessern.

Die Größe der Knotenpunkte ist proportional zur Probandenanzahl, die jeweils interveniert wurde und die Liniendicke zur Anzahl der direkten Vergleiche in Studien. BA=Ballonangioplastie. BMS=Bare Metal Stents (unbeschichteter Metallstent). DCB=Drug-Coated Balloons (Medikamentenbeschichtete Ballons). EES=Everolimus-Eluting Stents (Everolimus-beschichteter Stent). PES=Paclitaxel-Eluting Stents (Paclitaxel-beschichteter Stent). ROTA=Rotablation. SES=Sirolimus-Eluting Stents (Sirolimus-beschichteter Stent). VBT=Vasculäre Brachytherapie. *Quelle: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60657-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60657-2) ; Copyright permission by Elsevier, Lizenznummer 4507550383081.*

In der Studie ISAR-DESIRE 3 kommt ein konventioneller Paclitaxel Coated Balloon (PCB) mit einer Wirkstoffkonzentration von $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ zum Einsatz. Ihm gegenübergestellt wird hier ein neuer Low-Dose-PCB mit $2\mu\text{g}/\text{mm}^2$, der in ISAR-DESIRE 3A zum Einsatz kommt.

Es stellt sich die Frage, ob dieser neue PCB in der Behandlung von koronaren Restenosen in Limus-analogen DES dem alten nicht unterlegen ist.

4 Hintergrund

4. Hintergrund

4.1 Restenose nach DES-Implantation

Die Morphologie der Restenosen unterscheidet sich in Abhängigkeit von Stenttyp und zeitlichem Verlauf. Grundsätzlich werden Restenosen durch die Überdehnung eines bereits stenosierten Gefäßes bedingt. Sie führt zu Endothelschädigung, Diskontinuität der Lamina elastica interna und Gefäßdissektionen in der Media. Den Rückstellkräften von den elastischen Schichten der Gefäßwand wirkt der Stent entgegen. Neointima entsteht zu großen Teilen aus der Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen, die durch Entzündungsmediatoren und mitogene Substanzen im Zuge der Gefäßwandverletzung in Gang gesetzt wird. Im weiteren Verlauf entwickelt sich Extrazellulärmatrix und Kollagen, der Zellanteil reduziert sich auf etwa 11%. Die Ausbildung von Neointima ist der Hauptgrund von In-Stent-Restenosen. Daneben spielt auch das negative Remodelling trotz Stenting im Zuge pathologischer Gefäßwandveränderungen eine große Rolle, da auch häufig Restenosen ohne histopathologisches Korrelat nachweisbar sind. Eine Stent-bedingt fortwehrende Entzündungsreaktion begünstigt den Stenosierungsprozess [12].

Mithilfe von u.a. optischer Kohärenztomographie (OCT) und Histopathologie wurden die verschiedenen Restenose-Formen untersucht. Zur Bildgebung

innerhalb des Gefäßes wird die OCT genutzt, bei der zueinander kohärente Lichtstrahlen auf das zu untersuchende Objekt und eine Referenzstrecke gelenkt werden, sodass sie ein Interferenzmuster ergeben. Sie basiert auf nahem Infrarotlicht und verfügt über eine höhere Auflösung, jedoch eine niedrigere Eindringtiefe als der intravaskuläre Ultraschall. Plaques, Risse und Neointima können auf diese Weise detailliert beurteilt werden [13].

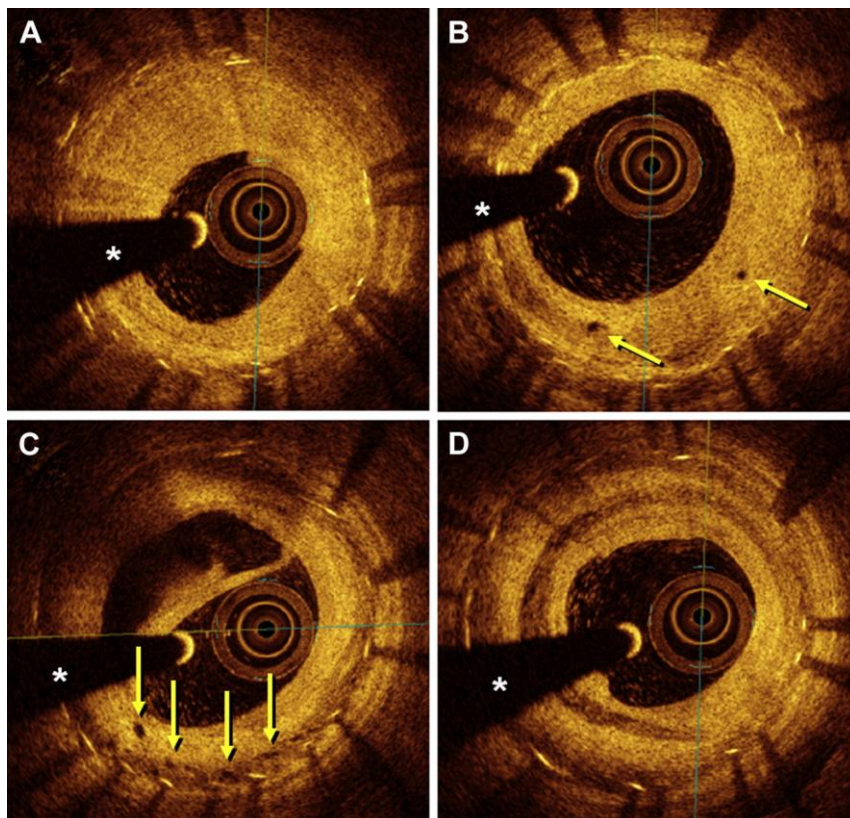


Abbildung 3 Beispielhafte OCT, hier Darstellung einer (BMS-)In-Stent Restenose hier: (A) helle homogene Neointimaproliferation (B) gleichmäßige Neointimaproliferation mit kleinen Gefäßen (Pfeile) (C) mehrere Mikrogefäße (Pfeile) in der Schicht über den Stent Struts (mit Schatten) (D) mehrschichtiges Muster der Neointima, *Drahtartefakt. Quelle: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.545> ; Copyright permission by Elsevier, Lizenznummer 4510330866591.

Um der Entwicklung einer Restenose entgegenzuwirken, bewiesen sich DES effektiver als BMS. Sie können die Zielgefäßrevaskularisationen (TLR), Restenosen und schweren kardialen Komplikationen (MACE) reduzieren [14, 15]. Aufgrund steigender, absoluter Zahlen an DES-Implantationen, steigt aber auch die Anzahl an relevanten DES-In-Stent-Restenosen. Diese wiederum sind aufgrund der vorangegangenen Verwendung einer antiproliferativen Beschichtung komplizierter zu reintervenieren [16-18].

Dazu zählen vor allem "Limus"-Substanzen und Paclitaxel, die den Zellzyklus inhibieren [19].

Limus-Analoga sind mTOR-Hemmer und wirken sowohl immunsuppressiv als auch hemmend auf die Zellproliferation vor allem in der glatten Gefäßmuskulatur. mTOR bedeutet "mammalian target of rapamycin" und ist eine Kinase mit wichtigen Aufgaben in Zellproliferation, Zellzyklus und Angiogenese, die über FK506-binding proteins (FKBP) von den Inhibitoren blockiert werden kann [20]. Paclitaxel gehört zur Gruppe der Taxane, die als Mitosehemmer in der Metaphase zytostatisch wirken, indem sie gebunden an β -Tubulin die Depolymerisation verhindern. Vorteil des Paclitaxels ist die starke Lipophilie, um eine schnelle Zellaufnahme durch die hydrophobe Membran zu ermöglichen. Zudem besitzt es eine besondere Wirkungsweise, die trotz kurzer, niedrigdosierter und lokaler Applikation langandauernd ist [21].

4.2 Interventionelle Therapie von Patienten mit DES-Restenose

Zur Behandlung von In-Stent-Restenosen werden verschiedene Strategien miteinander verglichen. Das älteste interventionelle Verfahren ist die POBA, der Stent wird mit einem unbeschichteten Ballon wieder aufgedehnt. Es ist gut und einfach durchführbar, hat jedoch eine recht hohe Re-Restenoserate von 30-60% [22]. Die Brachytherapie, bei der radioaktive β - bzw. γ -Strahler im Stentbereich eingebracht werden, reduziert binäre Restenosen, späten Lumenverlust, Revaskularisationen und MACE gegenüber POBA [23], allerdings besteht ein erhöhtes Risiko für Stentthrombosen und Restenosen an Stentkanten. Ebenfalls zur Beseitigung der Neointima im Setting der ISR dient der Excimerlaser, der mittels ultravioletter Strahlung das Zielobjekt vaporisiert. Jedoch geht diese Behandlung gehäuft mit Dissektionen, Vasospasmen, Perforationen und Arrhythmien einher.

Als Modifikation der POBA verfügt der Cutting-Balloon über kleine Klingen, die longitudinal auf dem Ballon angebracht sind. Es kann ein höherer Nettolumengewinn erzielt werden, wie sich angiographisch in der ISAR-DESIRE-4-Studie in Kombination mit einem DEB zeigt. Gefäßrupturen und potentielle "Klingenbrüche" stellen mögliche Komplikationen dar. Ein weiterer

Versuch ist die Anwendung von Kälte (Kryotherapie) zur Einleitung von Zellapoptose, allerdings sind die Nebenwirkungen auf Nachbarorgane zu stark, sodass in der Koronarintervention darauf verzichtet wird.

Zur Behandlung einer BMS- In-Stent-Restenose (ISR) kann ein weiterer BMS implantiert werden, was in der RIBS-I-Studie zwar einen akuten Gewinn bringt, dem POBA langfristig aber nicht überlegen ist. BMS in DES-ISR sind nicht weiter evaluiert worden. Das Konzept des erneuten Stentings zeigt mit der Verwendung von DES in ISAR-DESIRE 3 angiographisch, als auch in RIBS-II klinisch nachhaltig bessere Ergebnisse gegenüber dem POBA und setzt sich langfristig in der Therapie von Restenosen durch. Sowohl in ISAR-DESIRE 3 (Paclitaxel-eluting Stents, PES), als auch in RIBS-II (Sirolimus-eluting Stents, SES) werden DES der ersten Generation eingesetzt. Die Weiterentwicklung zur zweiten Generation (z.B. Everolimus-eluting Stents, EES) erhöht sogar die Sicherheit und Effizienz [24]. Als eine Alternative zum DES präsentiert sich der DEB, ein Ballonkatheter beschichtet mit antiproliferativen Substanzen. Die Vorteile bestehen u.a. in der gleichmäßigen Einbringung des Wirkstoffes in die Gefäßwand und der Einsparung eines weiteren Stent-Layers [25, 26]. In der multizentrischen, randomisierten Studie RIBS-IV wird ein EES mit einem DEB in der Therapie von DES-ISR verglichen und zeigt angiographisch als auch klinisch überlegene Langzeitergebnisse [27].

Die European Society of Cardiology empfiehlt beide Device-Arten mit der Evidenzklasse I, Level A. Vor allem aber aktuelle Benchmark DES der neuen Generation können mit ihren angiographischen Ergebnissen und Eigenschaften überzeugen [9].

Recommendations on repeat revascularization		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Early post-operative ischaemia and graft failure		
Coronary angiography post-CABG is recommended for patients with: – symptoms of ischaemia and/or abnormal biomarkers suggestive of perioperative MI – ischaemic ECG changes indicating large area of risk – new significant wall motion abnormalities – haemodynamic instability.	I	C
It is recommended that either emergency reoperation or PCI is decided upon by <i>ad hoc</i> consultation in the Heart Team, based on the feasibility of revascularization, area at risk, comorbidities, and clinical status.	I	C
Disease progression and late graft failure		
Repeat revascularization is indicated in patients with a large area of ischaemia or severe symptoms despite medical therapy. ^{84,334}	I	B
If considered safe, PCI should be considered as first choice over CABG.	Ila	C
Procedural aspects of the revascularization modalities		
CABG		
IMA is the conduit of choice for redo CABG in patients in whom the IMA was not used previously. ³⁴⁴	I	B
Redo CABG should be considered for patients without a patent IMA graft to the LAD. ^{340,341,344}	Ila	B
PCI		
Distal protection devices should be considered for PCI of SVG lesions. ^{348,350,351}	Ila	B
PCI of the bypassed native artery should be considered over PCI of the bypass graft.	Ila	C
Restenosis		
DES are recommended for the treatment of in-stent restenosis of BMS or DES. ^{373,375,378,379}	I	A
Drug-coated balloons are recommended for the treatment of in-stent restenosis of BMS or DES. ^{373,375,378,379}	I	A
In patients with recurrent episodes of diffuse in-stent restenosis, CABG should be considered by the Heart Team over a new PCI attempt.	Ila	C
IVUS and/or OCT should be considered to detect stent-related mechanical problems leading to restenosis.	Ila	C

BMS: bare-metal stent; CABG: coronary artery bypass grafting; DES: drug-eluting stent; ECG: electrocardiogram; IMA: internal mammary artery; IVUS: intravascular ultrasound; LAD: left anterior descending artery; MI: myocardial infarction; OCT: optical coherence tomography; PCI: percutaneous coronary intervention; SVG: saphenous vein graft. ^aClass of recommendation. ^bLevel of evidence.

Abbildung 4 ESC Leitlinien für myokardiale Revaskularisation, adaptiert von Felix Altevogt (wichtig: DES und DCB besitzen das gleiche Evidenzlevel in der Behandlung von Restenosen), Quelle: <https://www.pcronline.com/eurointervention/ahead-of-print/201901-15/2018-esceacts-guidelines-on-myocardial-revascularization.html>, Copyright permission by Oxford University Press, Lizenznummer 4510811184214

4.2.1 Ballonangioplastie (POBA)

Die alleinige Ballonangioplastie zur Wiedereröffnung der ISR kann sich gegen DES und DEB nicht durchsetzen. Vielmehr hat die POBA im Follow-up signifikant mehr TLR, MACE und binären Restenosen, also mehr als 50%-ige Stenosen, zu verzeichnen [28]. Schon 1994 verglich man POBA und BMS in nativen Koronargefäßen und stellte fest, dass das Stenting klinisch als auch angiographisch überlegen ist [29]. Da die Restenosen dieser BMS aber weder mit erneutem Bare-Metal-Stenting, noch mit alternativen Verfahren wie Rotablation, Laser-Angioplastie, Cutting Balloon oder direkter Atherektomie zufriedenstellend behandelt werden konnten, setzt sich vorerst die POBA durch. Aber auch diese bringt Reinterventionsraten von 40% mit sich [30-32]. Brachytherapie stellt zunächst eine Alternative dar, kann aber im 5-Jahres-Follow-up wegen zunehmender Revaskularisationen und Stentthrombosen, sowie Reduktion des minimalen Lumendurchmessers placeboverglichen nicht

überzeugen [33]. 2005 zeigt sich bei einer Studie von Kastrati et al. dann auch die Überlegenheit der DES gegenüber POBA in BMS-Restenosen. Mit über 44% rekurrenten Restenosen im 6-Monats-Follow-Up hat die POBA jeweils eine mehr als doppelt so hohe Rate wie in den DES-Gruppen. Dementsprechend sind auch die TLR signifikant häufiger [30]. In der Studie ISAR DESIRE 3 von Byrne et al. bestätigt sich auch in Langzeitergebnissen die Unterlegenheit der POBA in DES-ISR gegenüber DEB und DES [34]. Meta-Analysen unterstreichen diese Erkenntnis, sodass die POBA in der Restenosebehandlung abgelöst wird [28].

4.2.2 Stent-in-Stent (DES)

Erste Erfolge der antiproliferativen Therapie zur Reduktion der Restenoserate können mit der oralen Applikation von Rapamycin (äquivalent zu Limus) gefeiert werden. Diese Wirkung soll anschließend auf den lokalen Nutzen fokussiert werden [35].

Kastrati et al. vergleichen die DES der ersten Generation mit der POBA in der ISR-Behandlung und stellen dabei auch die Limus-analogen Stents den Paclitaxel- Stents gegenüber. Dabei setzt sich der Sirolimus Eluting Stent (SES) im Punkt TLR deutlich durch. Das relative Risiko einer TLR beträgt verglichen mit Paclitaxel Eluting Stents (PES) 42%. Ebenfalls für SES spricht der Trend bezüglich angiographischen Restenosen, Hochrisikogruppen und komplexen Interventionen. Dass ISR gegenüber de-novo-Stenosen ein größeres Problem darstellen, ist sowohl bei PES als auch bei SES nicht von der Hand zu weisen: Später Lumenverlust und Restenoserate sind jeweils erhöht [30].

Da aber nicht nur der Vergleich innerhalb einer Stent-Generation von Bedeutung ist, werden in der Behandlung von BMS-Restenosen DES der ersten und zweiten Generation gegenübergestellt. Als Vertreter fungieren hier der PES und der Everolimus Eluting Stent (EES, zweite Generation). Dabei zeigen sich im Bezug auf TLR im 1-Jahres-Follow-Up Vorteile seitens des EES, in den Langzeitergebnissen nach etwa drei Jahren ist das Eventverhältnis zwischen beiden Gruppen ausgeglichen [36].

Darüber hinaus werden bei einer großen Metaanalyse von Siontis et al. die Interventionen der DES (und BMS)-Restenosen untersucht, wobei auch hier der

EES seinen Vorgängern und dem DCB in angiographischen und klinischen Ergebnissen überlegen ist. Ergebnisse der ersten Generation sind vergleichbar mit denen der DCB in dieser Analyse. Dass der EES hervorsteicht, soll aber die Effektivität der anderen DES der zweiten Generation nicht schmälern, sondern liegt viel mehr an dem Fehlen anderer Studien mit DES der neuen Generation. Resolute ZES, Biomatrix Biolimus, Nobori Biolimus, Yukon Choice SES und Orsiro SES sind in anderen Studienformaten dem EES nicht unterlegen. Zu berücksichtigen ist, dass die meisten Studien mit DES-ISR auf ISR der ersten Generation beruhen. Jedoch scheinen die Mechanismen in der zweiten Generation ähnlich zu sein [9]. In einer weiteren Metaanalyse von Piccolo et al. ergeben sich für die verschiedenen DES keine signifikanten Unterschiede, jedoch zeigt auch hier der EES die besten Trends, dessen Anteil an der Studienpopulation allerdings auch mit Abstand am geringsten ist [37].

Auch die RIBS IV- Studie stärkt dem EES den Rücken, wo der Stent sowohl im angiografischen als auch im klinischen Langzeit- Follow-up (drei Jahre) dem DEB in der Behandlung von DES-ISR überlegen ist [11, 27]. Ähnliche Resultate zeigt die RIBS V-Studie, die sich mit BMS-ISR beschäftigt, in der EES die besseren Ergebnisse erzielen [38, 39].

4.2.3 Drug-Eluting Balloon (DEB)

Dass zur suffizienten Applikation von Medikamenten nicht zwingend ein Stent-Layer nötig ist, kann 2006 von Scheller et al. in einer Studie gezeigt werden, bei der er PCB gegen POBA randomisiert und doppelblind vergleicht. Nach sechs Monaten zeigen sich angiographisch signifikante Unterschiede beim In-Segment LLL sowie Restenosen. Im 12-Monats-Follow-up bestätigt sich der Erfolg des PCB klinisch, da auch bei den MACE und TLR die unbeschichteten Ballons unterlegen sind. Die Effektivität der DEB-Intervention nähert sich den Resultaten an, die man zuvor mit DES erreichen konnte. Darüber hinaus spart man sich die Implantation einer weiteren Stent-Schicht, was insbesondere für Patienten mit wiederholten Restenosen von Bedeutung ist. Um trotzdem eine adäquate Medikamentenabgabe an das Gewebe zu erreichen, befindet sich das Paclitaxel regelmäßig verteilt und in höherer Dosierung auf dem Ballon.

Dieser wird lediglich für circa eine Minute inflatiert und gibt den Großteil seines Medikaments sofort ab. Allerdings reduzieren Transportprozesse und der Blutfluss die im Gewebe aktive Menge der antiproliferativen Substanz. DES

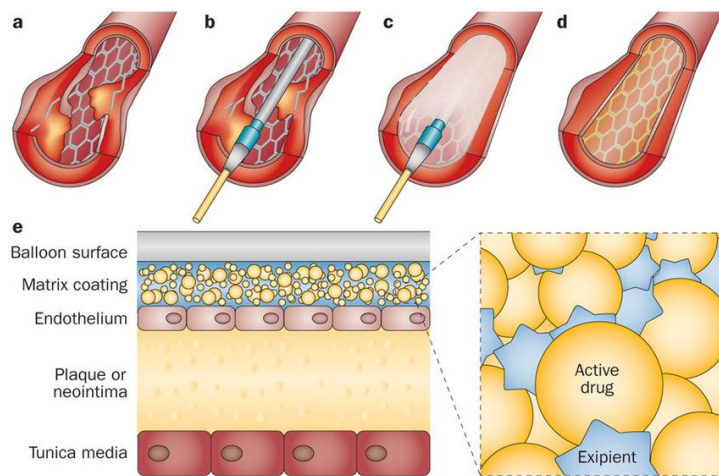


Abbildung 5 Drug-coated balloon (DCB) Struktur und Mechanismus bei In-Stent Restenosen. a |Neointimale Hyperplasie kann eine gestenote Läsion langsam wieder verengen. b | Der DCB wird zur Läsion vorgeschoben. c | Gut positioniert, wird der Ballon aufgepumpt und gibt den antiproliferativen Wirkstoff ab. d | Der Ballon wurde zurückgezogen und das Medikament dringt in die Arterienwand ein, Paclitaxel wirkt über Tage dem Zellwachstum entgegen. e | Häufig wird die Abgabe erleichtert, indem die Beschichtung gemischt aus lipophilem Wirkstoff und hydrophilem Träger besteht, die sich zu einer Matrix an der Ballonoberfläche formen. Quelle:

<https://www.nature.com/articles/nrcardio.2013.165>, Copyright permission by Springer Nature, Lizenznummer 4507560656667

nieder-osmolaren, nichtionischen Iopromid, ursprünglich ein Kontrastmittel, eine Konzentration des stark lipophilen, und daher für einen Transport in die Gefäßwand günstigen, Paclitaxels. Man macht von der Beobachtung Gebrauch, dass diese Kontrastmittel sich initial kurzzeitig an der Gefäßwand anlagern, wobei längere Inkubationszeiten keine höhere Effektivität ergeben [42]. In der DIOR Studie bestätigt sich der Erfolg eines Paclitaxel-beschichteten Ballons, basierend auf Shellac als Trägersubstanz und anderer Technologie, vor allem zur Intervention von fokalen DES-ISR. Zudem werden BMS- und DES-ISR, sowie ebenfalls kompliziertere Restenosen mit eingeschlossen, um ein möglichst repräsentatives Resultat zu erzielen [43].

Es wird versucht, den DEB zu verbessern, indem die mechanischen und pharmakologischen Eigenschaften verändert werden, dazu gehören die Ballontechnologie, Trägersubstanzen, Wirkstoffkonzentration und -form, sowie

verbleiben länger im Gefäß, was einen inflammatorischen Trigger darstellt, und haben eine niedrigere Dosis des Pharmakons [40, 41].

In experimentellen Studien kann schon zuvor gezeigt werden, dass die kurzzeitige Paclitaxelgabe per Ballon auch nachhaltig wirkt und die Neointimaproliferation eindämmt [21]. Außerdem zeigt die Zugabe von Arzneimittelträgern wie dem hydrophilen,

die Beschichtung. Paclitaxel als Wirkstoff wird in den meisten DEB verwendet aufgrund der Lipophilie, der damit verbundenen suffizienten und schnellen Absorption ins Gewebe trotz kurzer Verweildauer des Ballons und der nachhaltigen Wirksamkeit bei höherem Konzentrationsniveau im Gewebe als Sirolimus. Der kritische Parameter für Effektivität ist die Abgabe des Pharmakons. Um das zu gewährleisten, werden unterschiedliche Beladungsformen verwendet, z.B. das Besprühen, das Eintauchen, das Mikropipettieren, das Einprägen in die raue Oberfläche oder Nanopartikel. Die Anforderungen an das Ballonmaterial sind hohe Flexibilität, mechanische Festigkeit und eine dünne Wand. Heutzutage sind die meisten Ballons aus Polyethylenterephthalat (PET) oder Nylon. Um für eine adäquate Wirkstoffbenetzung und -abgabe zu sorgen, werden biokompatible Polymere auf der Oberfläche aufgetragen. Für die effektive Übertragung des hydrophoben Wirkstoffes an die Gefäßwand sollen Trägersubstanzen sorgen, gängig sind Iopromid, Shellac, Urea und Butyryl-Trihexyl-Citrat.

Zur Behandlung von koronaren ISR verbreitet und in vielen Studien getestet sind unter anderem der SeQuent[®]Please von B.Braun als Weiterentwicklung des PACCOATH[®] auf Iopromid-Basis, der DIOR[®] in zweiter Generation von Eurocor auf Shellac-Basis, der IN.PACT[™] Falcon[™] von Medtronic auf Urea-Basis und der Pantera LUX[®] von Biotronik auf Butyryl-Trihexyl-Citrat-Basis. Es gibt noch einige weitere DEB, die allerdings eher für Interventionen peripherer Gefäße in Frage kommen [26].

Im neuen Studien-Ballonkatheter aus ISAR DESIRE 3A wird als Trägersubstanz Citrat und nicht Iopromid wie beim konventionellen DEB aus ISAR DESIRE 3 verwendet. Der Hersteller erhofft sich durch sein neues Design eine bessere Haltbarkeit der Beschichtung, eine effektivere Medikamentenabgabe an das Gewebe und optimierte Balance der hydrophilen und hydrophoben Anteile, um die Paclitaxel-Dosis bei besserer lokaler Verfügbarkeit und verminderten systemischen Verlusten zu reduzieren [44].

In vielen Studien werden bislang PEB mit Iopromid als pharmazeutischer Hilfsstoff verwendet, häufig auch als Referenzballon für andere DEB. Das sehr gut biokompatible Citrat erfüllt ebenfalls die Anforderungen. Diese Trägersubstanzen verhindern inhomogene Aggregationen des kristallinen

Paclitaxels und sorgen für eine bessere Bioverfügbarkeit ohne dass es in eine Polymerbeschichtung eingebettet sein muss [45]. Es befindet sich rein an der Ballonoberfläche und kann bei Inflation somit leichter an das Gewebe abgegeben werden. Zur Beurteilung der DEB-Varianten fehlen noch größere Populationen und Langzeitergebnisse, jedoch werden die bekannten als Maßstab hergenommen [37].

Die Vorteile des DEB und des DES zu kombinieren, erscheint allerdings schwierig. Eine optimale Konzentration kann bei beschleunigter Medikamentenfreisetzung des Stents während der Dilatation nicht erreicht werden. Der Ballon hat eine gleichmäßige Oberfläche, wohingegen der Stent das Pharmakon von den einzelnen Struts aus abgibt, die lediglich 15% des Gefäßlumens bedecken, im Gefäß verbleiben und den Wirkstoff permanent abgeben. Dieser verhindert eine Neointimaprolieration, die allerdings beim Stenting durch Mikroverletzungen des Gefäßes mit verursacht wird. Um auch Strut-fern eine ausreichende Dosis zu erreichen, muss der DES eine höhere Medikamentenkonzentration erhalten, was wiederum zu späterer und unvollständiger Endothelialisation führt. Dieser Mechanismus ist beim Ballon kürzer und weniger stark ausgeprägt [46].

In der Behandlung von ISR für den DEB gegenüber dem DES spricht das, wenn auch nicht signifikant, erhöhte MI-Risiko seitens der DES, das unter anderem mit Stentthrombosen und Läsionen an Abgängen zu Seitenästen zusammenhängen kann. Nichtsdestotrotz muss bei allen Vergleichen mit DES darauf geachtet werden, welche Generation des DES jeweils Anwendung findet, denn deren Weiterentwicklung beeinflusst die Ergebnisse. Letztlich spielt auch die medikamentöse, insbesondere die duale antithrombozytäre Therapie eine wichtige Rolle, die man weiter unter den Gesichtspunkten der Interventionsart und Dauer untersuchen muss [28].

Was die DEB-Behandlung von DES-Restenosen gegenüber BMS-ISR erschwert, ist die vorherige Anwendung einer antiproliferativen Substanz. Falls ein Therapieversagen bzw. Unverträglichkeit gegenüber dem verwendeten Medikament besteht, kann auch das erneute Einbringen einer solchen Substanz ins Gewebe nicht zu ausreichendem Therapieerfolg führen, wohingegen die Gefäße des BMS-Patienten in diesem Hinblick noch naiv sind.

Dabei scheint es eine untergeordnete Rolle zu spielen, ob beispielsweise Limus- oder Taxane-Derivate im DES verwendet wurden [47].

5 Zielsetzung der Arbeit

5. Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen der prospektiven, multizentrischen, nicht randomisierten ISAR-DESIRE 3A Studie mit einem Behandlungsarm (The Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stent In-Stent Restenosis 3A) wurde ein neuer Paclitaxel- beschichteter Ballon (PCB) mit zitratbasiertem Arzneistoffträger und einer Wirkstoffkonzentration von $2\mu\text{g}/\text{mm}^2$ zur Behandlung von koronaren Restenosen in Limus-beschichteten Stents untersucht. Seine Wirksamkeit und Sicherheit wird in Form einer historischen Kontrollstudie mit einem konventionellen PCB auf Iopromid-Basis und $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ verglichen. Ziel dieser Arbeit ist die Wirksamkeit dieser beiden PCB basierend auf angiographischen Endpunkten nach 6 - 8 Monaten sowie Wirksamkeit und Sicherheit basierend auf klinischen Endpunkten nach 12 Monaten zu untersuchen.

6 Methodik

6. Methodik

6.1 Konzept und Kriterien

6.1.1 Studienkonzept - Design, Durchführbarkeit und Sicherheit

Es handelt sich um eine prospektive, nicht randomisierte, multizentrische Studie mit einem Behandlungsarm und historischer Kontrollgruppe. Untersucht wird die Angioplastie mit dem neuen, niedrigdosierten Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter "Agent" von Boston Scientific auf Citrat-Basis bei der

Behandlung von koronaren Restenosen in einem DES mit Limus-analoger Beschichtung. Verglichen werden die Ergebnisse mit der historischen Kontrollgruppe, die mit dem konventionellen PCB "SeQuent Please" der Firma B.Braun behandelt wurde. Die Daten zu diesem Ballonkatheter werden der Studie "ISAR DESIRE 3" mit 137 Patienten in der betreffenden Gruppe entnommen. Ein- und Ausschlusskriterien sind in den Studien identisch, Studiendesign und Population sind vergleichbar [48].

Als primärer Endpunkt ist die In-Segment Diameter-Stenose (%DS) nach 6-8 Monaten im angiographischen Follow-Up nach Randomisierung festgelegt. Sekundäre angiographische Endpunkte sind definiert als In-Segment minimaler Lumen-Diameter, mindestens 50%-ige binäre Restenosen im Interventionsbereich (inklusive 5mm proximal und distal dieses Bereiches) und der Late Lumen Loss (später Lumenverlust), definiert als Differenz zwischen minimalem Lumendiameter direkt postprozedural und im angiographischen Follow-up. Klinische sekundäre Endpunkte sind die Kombination aus Tod oder Myokardinfarkt, Stentthrombosen im Zielgefäß, sowie Zielgefäßrevaskularisationen (TLR) nach einem Jahr. Kontrolliert wird dies anhand von telefonischen Follow-ups einen und zwölf Monate nach Studieneinschluss, die alternativ auch postalisch oder im Krankenhaus durchgeführt werden können.

Myokardinfarkte werden anhand von klinischen Symptomen, kardialen Biomarkern und EKG definiert, TLR sind alle Arten von Wiedereröffnungen eines Gefäßes im Bereich der Zielläsion aufgrund erneuter Verengung bei Vorliegen von Symptomen oder objektiven Ischämiezeichen.

Der DEB bewehrt sich in mehreren Studien für die Behandlung von In-stent-Restenosen (ISR) [49] und zeigt gegenüber anderen Verfahren wie POBA bzw. DES Vorteile bzw. Gleichwertigkeit[28]. Denkt man an den Sicherheitsaspekt, so muss man insbesondere die lokale Toxizität für die Gefäßwand und die Mikropartikel-bedingte Embolisation durch das Benetzungsmaterial des Ballons betrachten. Die Toxizität zeigt sich in Form von Fibrinablagerungen und Verdünnung der Media mit Kollagen-Ersatz der Muskelzellen [50-52]. Dass kleine Partikel der Beschichtung Embolisationen zufolge haben können, wird nicht nur bei DEB sondern auch bei DES beobachtet [53-55].

2014 wird der Agent- DEB von Boston Scientific veröffentlicht. Seine Technologie wurde laut Hersteller im Gegensatz zu Vorgängermodellen anderer Hersteller optimiert und getestet [44]. Struktur und Beschichtung sollen eine homogenere und effektivere Medikamentenabgabe, sowie eine Reduktion der Embolisationen ermöglichen.

Zwischen Januar 2015 und Oktober 2016 werden geeignete Patienten in zwei Zentren eingeschlossen: Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität München und Krankenhaus Landshut-Achdorf, Medizinische Klinik I, Landshut.

Aufgrund der mehrjährigen Erfahrung mit der Verwendung von DEB und Vorstudien mit ähnlichem Studiendesign ist auch die Durchführbarkeit und der Zeitrahmen von ISAR-DESIRE 3A gesichert. Nur legitimierte Ärzte dürfen den/die Patienten/in über die Studie aufklären, die Intervention wird im Herzkatheterlabor von erfahrenen Kardiologen durchgeführt und ausführlich dokumentiert. Um die Vollständigkeit und Korrektheit aller studienrelevanten Daten zu sichern, arbeitet die wissenschaftliche Arbeitsgruppe "ISAResearch Center / Interventionelle Kardiologie, Leiter: Prof. Dr. med. Adnan Kastrati" in Form von Ärzten, einer Study Nurse, der Quantitative Coronary Angiographic (QCA)- Abteilung und mir an dem Projekt.

Die Koronarangiogramme, prä- und postinterventionell sowie im Follow-up, werden digital aufgenommen und von der QCA beurteilt, die mit einem System zur automatischen Kantenerkennung (QAngio XA Version 7.1, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Niederlande) unabhängig von der Behandlung im Herzkatheterlabor arbeitet. Um vergleichbare Daten zu erhalten, werden die Messungen in möglichst gleichen Projektionen vor und nach der Intervention, sowie im Follow-up-Angiogramm durchgeführt.

Klinische Ereignisse werden von einem Event Adjudication Committee (Ausschuss zur Beurteilung von Ereignissen) bewertet und klassifiziert.

Die Studie entspricht den Anforderungen der Deklaration von Helsinki und der internationalen Konferenz für Good Clinical Practice. Das Studienprotokoll wurde vom zuständigen Ethikkomitee überprüft und genehmigt.

6.1.2 Einschlusskriterien

1. Patient/in ist mindestens 18 Jahre alt
2. Vorliegende Ischämiesymptomatik oder Nachweis einer Myokardischämie bei mindestens 50%-iger Restenose nach vorheriger Limus-eluting Stent (LES)- Implantation in einem nativen Koronargefäß
3. Schriftliche Einwilligung des Patienten zur Studienteilnahme
4. Negativer Schwangerschaftstest obligat für Frauen im gebärfähigen Alter

6.1.3 Ausschlusskriterien

1. Kardiogener Schock
2. ST-Hebungs-Infarkt (STEMI) innerhalb von 48 Stunden seit Symptombeginn
3. Zielläsion liegt im linken Hauptstamm (LCA= Left coronary artery) oder in einem Bypass-Graft
4. Zielläsion in kleinem Gefäß (Gefäßdurchmesser unter 2,0mm)
5. Vorliegen einer malignen Erkrankung oder Komorbiditäten, die eine Lebenserwartung unter 12 Monaten oder Non-Compliance vermuten lassen, sodass die Studie nicht ohne Störfaktoren durchgeführt werden kann
6. Schwere Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 30ml/min)
7. Kontraindikationen gegenüber einer antithrombozytären Therapie oder Paclitaxel
8. Geplante, mögliche oder bestehende Schwangerschaft
9. Vorheriger Einschluss in diese Studie
10. Unfähigkeit, sich vollständig an das Studienprotokoll zu halten

6.1.4 Statistik

Das Ziel der Studie ist die Nichtunterlegenheit des neuen gegenüber dem alten PCB zu zeigen. Die Nullhypothese lautet: Der Agent PCB ist dem SeQuent Please PCB beim primären Endpunkt %-DS im 6-8 Monats-Follow-up angiographisch unterlegen.

Der Stichprobenumfang der Studie, in der der neue DEB von Boston Scientific verwendet wird, basiert auf Berechnungen zur Nicht-Unterlegenheit mit einer absoluten Spanne von 7% (entspricht 20% der angenommenen 35 %-DS), einer 35 %-DS jeweils nach PCB-Intervention, einem einseitigen alpha-Level von 0,05 und einer Power von 80%, was in der Summe 102 Patienten ergibt. Um bei möglichen Verlusten während der Follow-up-Phase die Zielgröße nicht zu unterschreiten, werden 125 Patienten eingeschlossen.

Die primären und sekundären Endpunkte betrachtend, wird der neue DEB mit einer Vergleichsgruppe von 137 Patienten aus der Vorgängerstudie ISAR-DESIRE 3 [56] verglichen, die einen konventionellen DEB von B. Braun erhalten haben.

Die Hypothese der Nichtunterlegenheit wird bezüglich des primären Endpunktes mit EquivTest (Statistical Solutions) nach der Methode von Hauck und Anderson untersucht. Die Nichtunterlegenheit wird angenommen, wenn das obere einseitige 95% Konfidenzintervall (CI), was die Differenz zwischen getestetem und Standardverfahren beschreibt, niedriger als die festgelegte Schwelle ist.

Analysiert wird nach dem Intention-to-treat-Prinzip, welches aussagt, dass jeder randomisierte Patient in seiner Studiengruppe ausgewertet wird, auch wenn dieser die Studie abbricht oder das Studienprotokoll verletzt wird. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse repräsentativer für die Allgemeinbevölkerung sein. Dargestellt werden die Ergebnisse als Mittelwerte mit Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile oder Zählungen bzw. Prozentwerte.

Kategorische Variable werden als Zählungen oder Prozentangaben dargestellt und werden mittels Chi-Quadrat- oder exaktem Fisher- Test verglichen. Kontinuierliche Variable werden als Mittelwert mit Standardabweichung und

verglichen mit dem Student t-Test dargestellt. Um die kumulative Ereignisrate zu berechnen, wird die Kaplan-Meier Methode verwendet. Vergleiche werden mithilfe eines Cox-proportionalen Hazard Modells aufgestellt.

Nach der Festlegung der Nichtunterlegenheit betrachten wir auch Standardtests zur Überlegenheit mit zweiseitigem p-Wert von 0,05 auf statistische Signifikanz.

Untergruppen mit besonderer Relevanz sind: Alter (über/unter dem Median), Geschlecht, Diabetes/ kein Diabetes, Gefäßgröße (groß/klein).

Der Stichprobenumfang wird mit nQuery Advisor (Statistical Solutions, Cork, Irland) kalkuliert, zur Statistikanalyse wird R 3.5.1 Statistical Package (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet.

6.2 Datenerhebung

6.2.1 Patientenaufnahme und Anamnese

Bei der stationären ärztlichen Patientenaufnahme und Anamnese werden die Basisinformationen und erste Messungen erhoben. Der Patient wird samt Name, Adresse und Geburtsdatum verifiziert, Größe, Gewicht und erste Blutdruckwerte werden gemessen. Außerdem gilt es, das kardiovaskuläre Risikoprofil anhand der kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF) einzuschätzen: Dazu gehören die Rauchgewohnheiten, die familiäre Disposition von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Dyslipidämie inklusive Hypercholesterinämie, sowie stattgehabte Myokardinfarkte, Bypass-Operationen und perkutane Koronarinterventionen.

Die Rauchgewohnheiten werden in Nichtraucher (über 10 Jahre kein Konsum), ehemaligen Raucher (>6 Monate kein Konsum) und regelmäßigen Raucher eingeteilt.

Zur familiären Disposition von koronaren Herzerkrankungen zählen pectanginöse Beschwerden, Myokardinfarkte oder plötzliche Tode ohne offensichtlichen Grund eines erstgradig Blutsverwandten wie Elternteil, Geschwister oder ein eigenes Kind. Bei männlichen Verwandten gelten 55 Jahre, bei weiblichen 65 Jahre als Höchstalter für eine erbliche Relevanz.

Diabetes mellitus-Patienten werden nach Typ I oder II und ihrer jeweiligen Therapieform (alleinige Diät, orale Antidiabetika und Insulin) befragt.

Als Grenzwert für einen arteriellen Hypertonus zählt ein persistierender Blutdruck von mindestens 140/90 mmHg und ob dieser medikamentös behandelt wird.

Beim Cholesterin liegen die zulässigen Laborobergrenzen für das Gesamtcholesterin bei 240 mg/dl und für Triglyceride bei 150 mg/dl. Allerdings werden diese Werte bei Vorerkrankungen und medikamentöser Behandlung beispielsweise mit Statinen angepasst, wodurch diese Patienten ebenfalls mit Dyslipidämie eingestuft werden.

In der koronaren Krankengeschichte sind besonders die letztmaligen Ereignisse von Relevanz, jedoch werden selbstverständlich alle ihrer Art dokumentiert, ergänzt von Erkrankungen und Eingriffen anderer Fachabteilungen.

Eine zentrale Frage bei Aufnahme ist, wie sich der Patient aktuell klinisch präsentiert: Unterschieden wird hierbei zwischen STEMI (Symptombeginn vor mehr oder weniger als 48 Stunden), NSTEMI, instabiler Angina, stabiler Angina, asymptomatisch oder einem anderen Bild.

Symptomatisch wird der Patient zu Dyspnoe, Schwindel, Claudicatio, Palpitationen, Belastbarkeit und AP-Beschwerden (Angina pectoris) befragt. Belastbarkeit wird im Sinne des New York Heart Association (NYHA)- Score von NYHA I-IV, AP-Beschwerden in Form der Canadian Cardiovascular Society (CCS)- Klassifikation von CCS 0-IV beurteilt. Dabei entspricht jeweils ein hoher Score einer hohen Einschränkung, also starken Beschwerden bereits in Ruhe.

Liegen pathologische oder nicht-pathologische Belastungstests, wie eine Ergometrie oder medikamentöse Belastung mit Szintigraphie oder Stressechokardiographie vor, so werden auch diese in der Anamnese und Therapie berücksichtigt.

6.2.2 Medikation

Im Aufnahmegespräch wird die medikamentöse Therapie des Patienten vor dem stationären Aufenthalt erfasst. Im Vordergrund stehen folgende Medikamente oder Medikamentengruppen: Aspirin, P2Y12-Inhibitoren (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor), Cumarinderivate, neue orale Antikoagulantien (NOAKs) wie Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Diuretika, Nitrate, Protonenpumpenhemmer, Calciumantagonisten, orale Antidiabetika, Insulin, Statine und Aldosteronantagonisten. Falls keine oder weitere Dauer- oder Bedarfsmedikation vorhanden bzw. diese unbekannt ist, wird dies ebenfalls dokumentiert.

Während des Krankenhausaufenthalts kann die medikamentöse Behandlung bei Bedarf angepasst werden, weshalb auch die Entlass-Medikation festgehalten werden muss. Im weiteren Studienverlauf ist dies vor allem im klinischen Follow-Up wichtig, wenn die Fortsetzung oder ggf. Beendigung der blutverdünnenden Therapie erfragt wird. Aspirin sollte dabei dauerhaft eingenommen werden, P2Y12-Inhibitoren für mindestens sechs Monate.

6.2.3 Laborkontrollen

Vor der Koronarintervention muss eine Blutentnahme erfolgen, die mit Zeit und Datum dokumentiert wird. Als studienrelevante Laborwerte gehören Leukozyten, Hämoglobin-Wert, Hämatokrit, Thrombozyten, aPTT, INR, Kreatinin, CK, CK-MB, Troponin T/I (high sensitivity), Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceride zum Basislabor.

Während des stationären Aufenthalts sollen möglichst täglich Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Kreatinin, CK-MB, Troponin T/I und der CK-Wert bestimmt werden. Dabei muss auf die klinische Relevanz von möglichen Veränderungen im Verlauf geachtet werden, da beispielsweise CK-MB, Troponin und CK nach PCI erhöht sein können.

Gesondert betrachtet wird der ADP-Wert, der zur Kontrolle der dualen Thrombozytenaggregationshemmung gemessen wird.

6.2.4 EKG-Dokumentation

Ebenfalls mit Uhrzeit und Datum sollen wenn möglich mindestens drei 12-Kanal-EKGs während des Aufenthalts geschrieben werden- vor und nach koronarer Intervention, sowie zur stationären Entlassung. Auch an etwaigen weiteren Krankenhaustagen soll ein Ruhe-EKG erfasst werden.

Das EKG wird nach gängigem Schema analysiert und kann Hinweise auf Myokardischämien geben. Daher wird neben Herzfrequenz und -rhythmus speziell auf Repolarisationsstörungen und Leitungsblöcke geachtet. Falls der vorgefundene Rhythmus nicht einem Sinusrhythmus, Vorhofflimmern oder Schrittmacher-Rhythmus entspricht, so muss er in einem Freitext-Feld spezifiziert werden. Zu den relevanten Repolarisationsstörungen gehören pathologische Q-Zacken, ST-Strecken-Senkungen, persistierende ST-Strecken-Hebungen und T-Negativierungen. Eine Q-Zacke ist pathologisch, wenn die Breite größer als 0,04 Sekunden ist und die Amplitude von Q mindestens einem Viertel der R-Zacke entspricht. Hebungen, Senkungen und Negativierungen bekommen ab einer Amplitude von 0,1 mV klinische Relevanz und müssen auch dann in den Kontext eingeordnet werden. Häufig sind sie Zeichen von abgelaufenen Infarkten oder Myokardschädigungen. In Schrittmacher-Rhythmen ist oftmals das gesamte Leitungsbild verändert, wodurch auch der QRS-Komplex und die Repolarisation nicht separat beurteilbar sind.

Unter den Leitungsblöcken wird vor allem auf Linksschenkel- und AV-Block geachtet. Letzterer wird in seine drei Grade eingeteilt. Weitere Besonderheiten, die vom unauffälligen Sinusrhythmus abweichen, werden unter "Anderes" zusammengefasst. Dazu gehören z.B. Brady- und Tachykardie, Rechtsschenkelblock, linksanteriorer Hemiblock oder Extrasystolen.

6.2.5 Herzkatheterbefunde

Die Koronarangiographie ist die zentrale Diagnostik in der Behandlung der Koronaren Herzerkrankung (KHK). Die Untersuchung wird mit Datum und der Uhrzeit der ersten Gefäßdilataion festgehalten. Um die koronare Gefäßversorgung zu beschreiben, wird der Versorgungstyp ermittelt, wobei zwischen Rechts-, Links- und kodominanter Versorgung unterschieden wird.

Außerdem kann der Schweregrad der KHK entsprechend der beteiligten großen Koronargefäße in 1-Gefäß-, 2-Gefäß- und 3-Gefäß-Erkrankung eingeteilt werden. Hier geht es um die rechte Koronararterie (RCA) und die beiden, dem Hauptstamm (LCA) entspringenden Äste, Ramus interventricularis anterior (RIVA, LAD) und Ramus circumflexus (RCx).

Wird in der Angiographie eine Stenose in einem vormals implantierten DES entdeckt, so kann die Indikation für die Implantation eines DEB gestellt werden. Ist dies der Fall, muss die Lokalisation genau dokumentiert werden, indem sie anhand eines numerischen Systems beschrieben wird. Dabei werden die Gefäße von 1 bis 15 durchnummeriert. Große Gefäße sind eingeteilt in proximalen, medialen und distalen Anteil, sodass die zu untersuchende DEB-Intervention einem exakten Gefäßabschnitt zuzuordnen ist.

Vor der Dilatation muss die Koronardurchblutung im Bereich der Restenose mithilfe der TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)-Klassifikation beurteilt werden. TIMI Grad 0 entspricht keiner Perfusion bis hin zur vollständigen Perfusion, sichtbar durch verlustfreien Kontrastmittelein- und ausfluss - Grad 3. Außerdem wird der Stenosegrad in Prozent und die Tortuosität, die Verwindung des Gefäßes, auf einer Skala von 0 bis 3 angegeben. Mittels ACC/AHA-Score kann im Gegensatz zum NYHA-Score nicht nur des Stadium der bestehenden Herzinsuffizienz, sondern auch das Risiko für die Entstehung dieser anhand der Vorerkrankungen und Symptome, beurteilt werden. Sie reicht von Stadium A bis D.

Anschließend wird die Restenose beschrieben: Neben der geschätzten Länge, dem minimalen Lumen-Diameter (MLD) proximal, intrasegmental und distal, sowie dem Referenzdiameter (RD) ist das spezielle Muster wichtig, welches entsprechend dem Mehran-Schema eingeteilt wird. Es gliedert sich in fokale (I) und diffuse (II, III, IV) In-Stent-Restenose (ISR)- Muster.

Mittels Führungs- und Diagnostikkatheter gelangt man zum Zielgefäß, dieser Zeitpunkt wird als Studieneinschluss definiert. Man beginnt im Regelfall mit einer unbeschichteten Ballonangioplastie, ggf. zusätzlichem Equipment wie Rotablation oder Cutting Balloon. Vordilatation und der Einsatz des Studien-

DEB werden sowohl mit maximalem Durchmesser und Inflationsdruck, als auch der Inflationsdauer dokumentiert.

Nach erfolgreicher Platzierung des "Agent"-DEB wird der Interventionsbereich in gleicher Weise wie zuvor reevaluiert. Etwaige Komplikationen wie Thrombosen oder Dissektionen müssen ebenfalls festgehalten werden.

Werden mehrere restenotische Bereiche behandelt, muss das gleiche Verfahren angewendet werden, die Verwendung von mehr als einem PCB pro Läsion ist ebenfalls zulässig. Ein notfallmäßiges "Bail-out Stenting" ist bei großen Dissektionen mit Flussreduktion und fortbestehenden Stenosen über 50% trotz mehrfacher Ballondilatation indiziert.

Klassischerweise werden die Patienten sofort nach der Entscheidung zur Intervention mit 500 mg Aspirin intravenös, falls in den vergangenen 12 Stunden noch nicht verabreicht, und gewichtsadaptiert Heparin oder Bivalirudin intravenös oder intraarteriell blutverdünnt, bei Bedarf kann ein Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor hinzugenommen werden. Außerdem erfolgt ein sogenanntes "Loading" mit Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor, P2Y12-Inhibitoren und somit ebenfalls Thrombozytenaggregationshemmer, falls durch eine Vortherapie nicht bereits ein adäquater Wirkspiegel erreicht worden ist.

6.2.6 Follow-Ups

Um den Erfolg und die Nachhaltigkeit des Studienballons zu überprüfen, werden zwei klinische Follow-Ups nach einem und zwölf Monaten und ein angiographisches Follow-Up nach sechs bis acht Monaten durchgeführt.

Die klinischen Follow-Ups erfolgen hauptsächlich telefonisch, falls nicht erreichbar postalisch. Befindet sich der Patient im entsprechenden Zeitraum in stationärer Behandlung, so ist auch auf diesem Wege die Durchführung möglich. Erfragt wird die aktuelle antithrombozytäre Therapie, ggf. das Datum und der Grund bei Absetzung eines Medikamentes, Verlauf und Befinden des Patienten, unerwünschte Ereignisse (AE) müssen gesondert dokumentiert werden. Zum Befinden wird nach Belastbarkeit, AP-Symptomatik, Schwindel und Allgemeinzustand gefragt. Als Untergruppe der AEs müssen vor allem

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) beachtet werden, da diese zum Studienabbruch führen können. Daher verlangen diese eine umfangreiche Dokumentation, bei Bedarf in Kombination mit der Anforderung von Unterlagen externer behandelnder Krankenhäuser, die Ursachen, Blutungen, Stentthrombosen, cerebrovaskuläre Ereignisse, Diagnostik und Therapie nachweisen. Besonders Tod, Myokardinfarkt und Zielgefäßrevaskularisationen sind studienrelevant, da sie sekundäre Endpunkte darstellen. Im Todesfall muss angegeben werden, ob die Ursache kardiovaskulär oder nicht-kardiovaskulär ist.

Im 6-8-Monats-Follow-Up wird erneut eine Koronarangiographie durchgeführt und die %DS gemessen, die gleichzeitig der primäre Endpunkt der Studie ist. Auch hier werden die weiteren angiographischen Parameter, aktuelle Symptomatik, AEs und medikamentöse Therapie erfasst. Falls eine Revaskularisation notwendig ist, ist es von Bedeutung, ob diese inner- oder außerhalb des Zielgefäßes und ob sie per PCI oder CABG durchgeführt wird. Angiographische Resultate und gegebenenfalls Revaskularisationen, die bereits vor der geplanten Recoronarangiographie stattfinden, werden ebenfalls in der Analyse zum primären Endpunkt berücksichtigt.

6.2.7 Digitale Datenbank

In der digitalen Datenbank, zur Verfügung gestellt von IHF (Institut für Herzinfarktforschung, Ludwigshafen), werden alle oben genannten Daten zusammengefasst. Ihr Vorteil in der Auswertung gegenüber den analog gesammelten Unterlagen in Papierform ist die Randomisierung und Vergleichbarkeit. Während in den Studienordnern die Akten mit Namen und Geburtsdatum vorliegen, sind in der digitalen Form keine personenspezifischen Daten enthalten. Zur koordinierten Eintragung und Bearbeitung erhält jeder Studienpatient eine nach dem Einschlussdatum chronologisch zugewiesene Fallnummer, der zur späteren Auswertung eine Randomisierungsnummer zugewiesen wird.

Die digitale Datenbank sorgt für Übersicht und Vollständigkeit der benötigten Angaben, zu denen Einschlussformalitäten, Screening, Intervention,

Laborbilder, EKGs, Angaben zur Entlassung, die drei Follow-Ups, etwaige AEs, SAEs oder Protokollabweichungen und ein Formblatt zur Studientlassung gehören. Alle Dokumente müssen von studienberechtigten, verifizierten Ärzten abgezeichnet worden sein, bevor sie in die Datenbank eingepflegt werden.

Außerdem wird hausintern eine Herzkatheter (HK)-Datenbank geführt, die für die Studie mit der Datenbank des Institutes für Herzinfarktforschung (IHF, Ludwigshafen) abgeglichen wird. Auch die HK-Datenbank lässt sich auslesen und trägt zur angiographischen Auswertung bei.

CRF		E) QCA before Intervention		Save changes
Center:	2000	QCA Analysis performed		Print
CaseNo:	1004	<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Yes		Audit Trail
Sections		Reason for no QCA analysis		Delete Fields
Eligibility		<input type="radio"/> Not analysable <input type="radio"/> Not available		
Screening		Reference diameter (RD)	3,73 mm	
Procedure		Minimal lumen diameter (MLD)	1,76 mm	
Angiography		Stenosis	53 %	
Target Localization		MLD proximal	3,41 mm	
Target Details		MLD distal	3,23 mm	
QCA		MLD in segment	1,76 mm	
Therapy peri-interventional		Lesion length	8,97 mm	
ECG		QCA after Intervention		
ECG		QCA Analysis performed		
Blood Sample		<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Yes		
Discharge		Reason for no QCA analysis		
Follow-Up 30d		<input type="radio"/> Not analysable <input type="radio"/> Not available		
Follow-Up 6-8 mo		Reference diameter (RD)	4,01 mm	<input type="checkbox"/> not done
Follow-Up 12 mo		Minimal lumen diameter (MLD)	3,03 mm	<input type="checkbox"/> not done
Protocol Deviation Form		Stenosis	24 %	<input type="checkbox"/> not done
Study Exit Form		MLD proximal	4,04 mm	<input type="checkbox"/> not done
		MLD distal	3,79 mm	<input type="checkbox"/> not done
		MLD in segment	3,03 mm	<input type="checkbox"/> not done
		Lesion length	8,05 mm	<input type="checkbox"/> not done

Abbildung 6 Ausschnitt der digitalen IHF-Datenbank, hier der QCA-Analyse

CRF		Blood Sample (Pre-PCI)		Save changes
Center:	2000	Date of blood sample	tt.mm.jjjj	Print
CaseNo:		Time of blood sample	hh:mm	Audit Trail
Sections		White blood cell count	8,53 x10 ⁹ /l	Delete Fields
Eligibility		Haemoglobin	12,3 g/dl	
Screening		Haematocrit	0,359 l/l	
Medical History		Platelets	241 x10 ⁹ /l	
Admission		aPTT	33,4 s	
ECG		INR	1	
Therapy at Admission		Creatinine	0,87 mg/dl	
Blood Sample		CK-MB	12,8 or < 10 U/l	
Procedure		CK	85 U/l	
ECG		Troponin T/I	<input checked="" type="radio"/> Troponin T <input type="radio"/> Troponin I	<input type="checkbox"/> not done
ECG		High Sensitivity Concentration	<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Yes	
Blood Sample		Cholesterol	0,008 ng/ml	
Discharge		LDL	154 mg/dl	<input type="checkbox"/> not done
Follow-Up 6-8 mo		HDL	80,2 mg/dl	<input type="checkbox"/> not done
Follow-Up 12 mo		Triglyceride	40,4 mg/dl	<input type="checkbox"/> not done
Protocol Deviation Form			167	<input type="checkbox"/> not done
Study Exit Form				
		Previous	Next	

Abbildung 7 Ausschnitt der digitalen IHF-Datenbank, hier der Laborwerte

7. Ergebnisse

7. Ergebnisse

7.1 Basisdaten

In der Studie ISAR-DESIRE 3A wurden 125 Patienten eingeschlossen, die mit dem Citrat-basierten PCB "Agent" behandelt wurden. Die historische Kontrollgruppe, in der Studie ISAR-DESIRE 3 mit Iopromid-basiertem PCB behandelt, umfasst 137 Patienten (*Abbildung 8*).

Abbildung 8

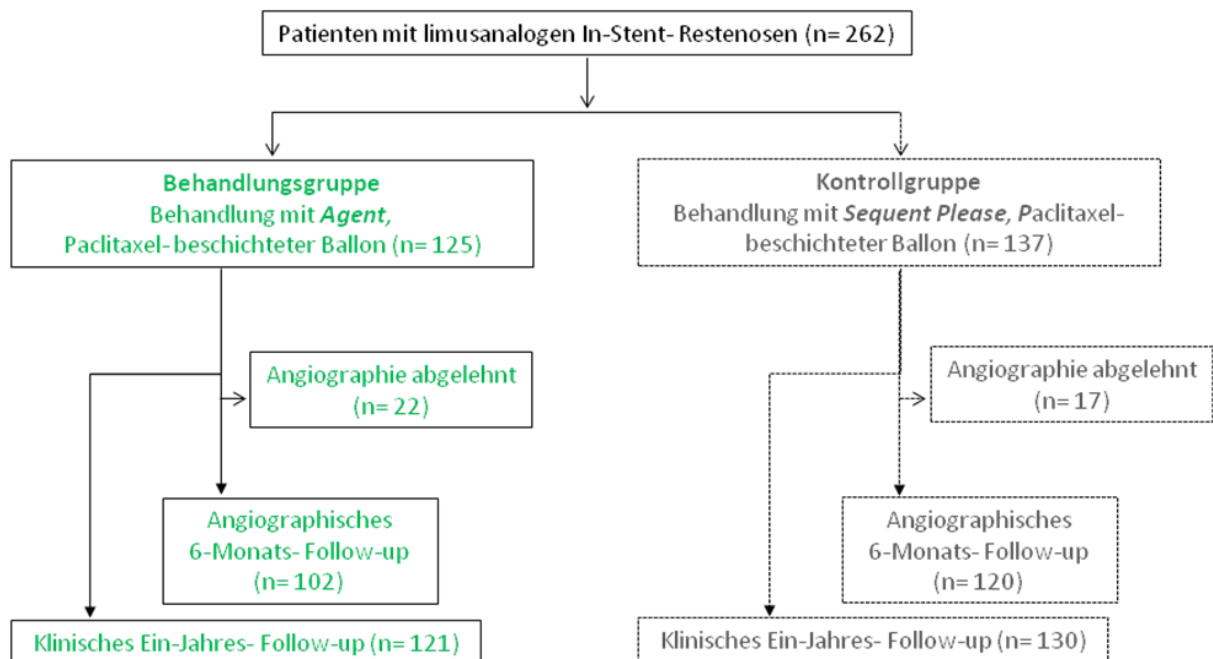


Abbildung 8 Studienverlaufdiagramm

Die Basischarakteristika der Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Zwischen den beiden Gruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 1. Behandlungsgruppenbezogene Basischarakteristika der Patienten

	Agent	SeQuent Please	p-Wert
	Paclitaxel- freisetzender Ballon mit Citratester- Arzneimittelträger	Paclitaxel- freisetzender Ballon mit Iopromid- Arzneimittelträger	
<i>Patienten</i>	n = 125	n = 137	
Alter	68.3±10.2	67.7±10.5	0.69
Weiblich	30 (24.0)	32 (23.4)	0.90
Diabetes mellitus	51 (40.8)	56 (40.9)	>0.99
Insulin-abhängig	26 (20.8)	21 (15.3)	0.25
Hypertonie	90 (72.0)	105 (76.6)	0.39
Hyperlipidämie	102 (81.6)	108 (78.8)	0.57
Raucher	23 (18.4)	19 (13.9)	0.32
Vorheriger Myokardinfarkt	50 (40.0)	53 (38.7)	0.83
Vorheriger Bypass	18 (14.4)	15 (10.9)	0.40
Mehrfäßkrankheit	112 (89.6)	129 (94.2)	0.17
Klinisches Erscheinungsbild			
Akutes Koronarsyndrom	22 (17.6)	26 (19.0)	0.77
Ejektionsfraktion †	54.8±9.6	53.6±9.9	0.53

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (Prozent) dargestellt; †verfügbare Daten für 54,2% der Studienpopulation (142 Patienten)

Insgesamt wurden 151 Läsionen in der Agent-PCB-Gruppe und 172 Läsionen in der SeQuent-Please-PCB-Gruppe behandelt. Die angiographischen und prozeduralen Basischarakteristika sind in Tabelle 2 zu finden.

Tabelle 2. Behandlungsgruppenbezogene Basisdaten zu Läsion und Intervention

	Agent	SeQuent Please	p-Wert
	Paclitaxel- freisetzender Ballon mit Citratester- Arzneimittelträger	Paclitaxel- freisetzender Ballon mit Iopromid- Arzneimittelträger	
<i>Läsionen</i>	n = 151	n = 172	
Zielgefäß			0.92
Left Anterior Descending (LAD)	52 (34.4)	59 (34.3)	
Left Circumflex (LCx)	46 (30.5)	54 (31.4)	
Right Coronary Artery (RCA)	52 (34.4)	59 (34.3)	
Left Main/Coronary Artery (LCA)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Bypass-Gefäß	1 (0.7)	0 (0.0)	
Restenosen- Morphologie			0.12
fokal	109 (72.2)	101 (58.7)	
multifokal	12 (7.9)	18 (10.5)	
diffus	27 (17.9)	44 (25.6)	
proliferativ	1 (0.7)	3 (1.7)	
okklusiv	2 (1.3)	6 (3.5)	

Bifurkation	43 (28.9)	47 (27.3)	0.76
Ostial	41 (27.5)	55 (32.0)	0.38
Gefäßgröße (mm)	2.98±0.50	2.75±0.50	<0.001
Läsionslänge (mm)	10.1±5.7	10.1±6.4	0.99
Stenosendurchmesser, vorher (%)	61.5±12.5	64.4±16.9	0.09
Minimaler Lumendurchmesser, vorher (mm)	1.15±0.42	0.98±0.49	<0.001
<i>Interventionen</i>			
Protokollkonform behandelt	147 (97.4)	161 (93.6)	0.11
Prädilatation	147 (97.4)	139 (80.8)	<0.001
Cutting Balloon Prädilatation	10 (6.6)	2 (1.2)	0.01
Ballondruck, maximal (atm)	13.4±3.6	13.7±4.1	0.56
Minimaler Lumendurchmesser, nachher (mm)	2.32±0.41	2.30±0.45	0.67
Stenosendurchmesser, nachher (%)	23.9±8.0	18.5±8.4	<0.001

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (Prozent), basierend auf In-Stent- Analysen, dargestellt.

Der Gefäßdurchmesser (2,98±0,50 versus 2,75±0,50 mm; p<0,001) und minimale Lumendurchmesser (1,15±0,42 versus 0,98±0,49 mm; p<0,001) war in den Läsionen, die mit einem Agent PCB behandelt wurden, signifikant größer als in der SeQuent-Please-Gruppe. Prädilatation im Allgemeinen (97,4 versus 80,8 %; p<0,001) und mit Cutting Balloon (6,6 versus 1,2 %; p=0,01) wurde signifikant häufiger in der Agent-Population durchgeführt. Der Stenosendurchmesser nach Angioplastie mit einem PCB war ebenfalls signifikant größer in Läsionen, die mit dem "Agent" behandelt wurden gegenüber Läsionen, die mit dem "SeQuent Please" behandelt wurden (23,9±8,0 versus 18,5±8,4 %, p<0,001).

7.2 Angiographisches Follow-up

Insgesamt waren für 222 der 262 Patienten (84,7%) angiographische Follow-up-Daten verfügbar. Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (81,6% mit Agent PCB gegen 87,6% mit SeQuent Please PCB; $p=0,18$). In Tabelle 3 sind die Ergebnisse des angiographischen Follow-ups nach 6-8 Monaten dargestellt.

Tabelle 3. Behandlungsgruppenbezogenes angiographisches Follow-up nach 6-8 Monaten

	Agent	SeQuent Please	P Wert
	Paclitaxel- freisetzender Ballon mit Citratester- Arzneimittelträger	Paclitaxel- freisetzender Ballon mit Iopromid- Arzneimittelträger	
<i>Läsionen</i>	n = 120	n = 147	
Stenosendurchmesser (%)	38.9±17.5	38.1±21.5	$P_{\text{Nichtunterlegenheit}}$ 0.0056
Minimaler Lumendurchmesser, (1.88±0.64	1.79±0.74	0.28
Rekurrente binäre Restenosen	30 (25.0)	39 (26.5)	0.78
Später Lumenverlust (mm)	0.35±0.55	0.37±0.59	0.71

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (Prozent), basierend auf In-Segment- Analysen, dargestellt.

Im primären Endpunkt "intrasegmentale %-DS" zeigte der Agent PCB keine Unterlegenheit gegenüber dem SeQuent Please PCB ($38,9 \pm 17,5$ versus $38,1 \pm 21,5$ %; $p_{\text{Nichtunterlegenheit}} = 0,0056$), siehe Abbildung 9. In den speziell betrachteten Untergruppen, Alter ($p_{\text{Interaktion}} = 0,32$), Geschlecht ($p_{\text{Interaktion}} = 0,45$), Diabetiker ($p_{\text{Interaktion}} = 0,40$) und Gefäßgröße ($p_{\text{Interaktion}} = 0,79$), ergab sich keine Auswirkung von Behandlungsgruppe und primärem Endpunkt aufeinander.

Abbildung 9

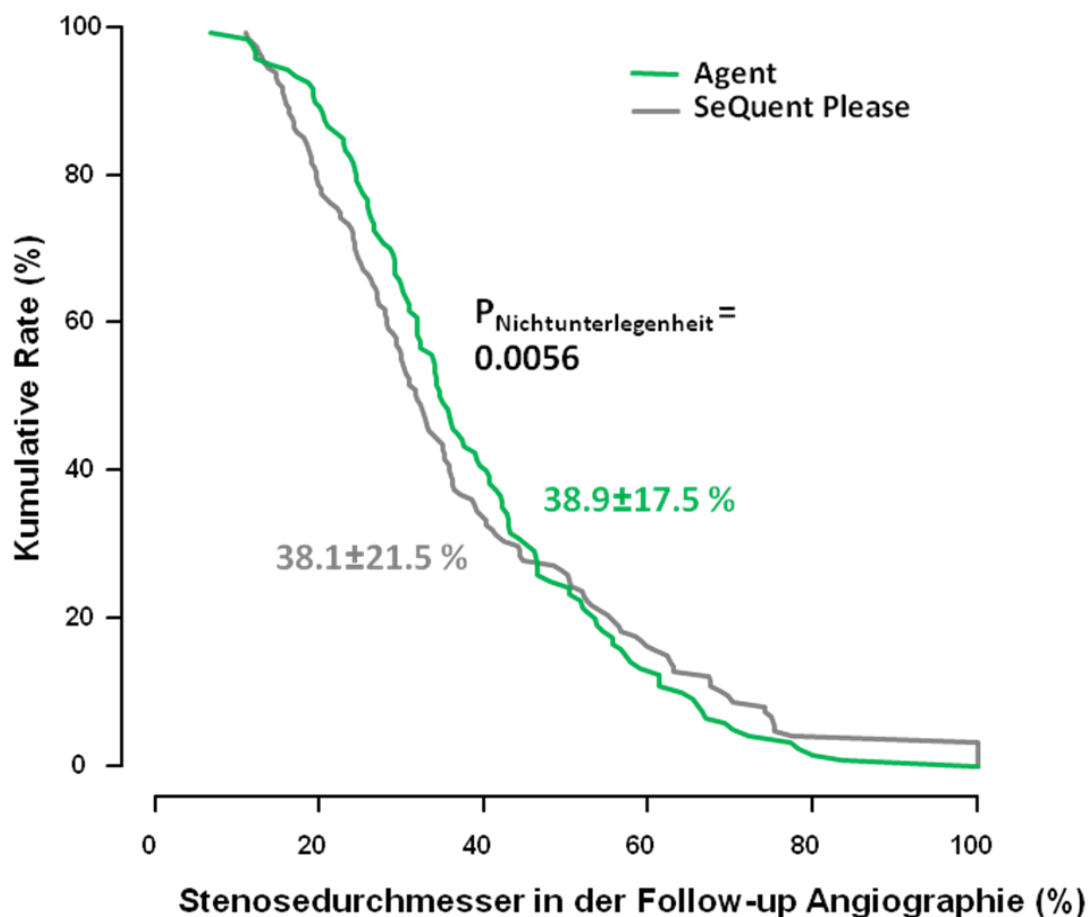


Abbildung 9 Primäre Endpunktanalyse: Kumulative Anzahl der prozentualen Stenosendurchmesser im Follow-up

Eine multivariable Analyse, die die Faktoren Gefäßgröße, minimaler Lumendurchmesser vor Intervention, Prädilatation, Prädilatation mit Cutting Balloon, Stenosendurchmesser vor und nach Intervention und PCB Behandlungsgruppe umfasst, ergab, dass Stenosendurchmesser ($p < 0,001$) und Gefäßgröße ($p < 0,01$) unabhängige Faktoren für den primären Endpunkt sind.

Intrasegmentale binäre Restenosen traten im angiographischen Follow-up in beiden Gruppen, Agent und SeQuent Please, etwa gleichhäufig auf (25,0 versus 26,5%; $p=0,78$). Ebenso war der späte Lumenverlust (LLL) in der Follow-up Angiographie beim Agent und SeQuent Please vergleichbar groß ($0,35\pm 0,55\text{mm}$ versus $0,37\pm 0,59\text{mm}$; $P=0,71$).

7.3 Klinisches Interview-Follow-up

Das klinische 1-Jahres-Follow-up war, bis auf 11 Patienten, für die gesamte Studienkohorte verfügbar (95,8%). 4 Patienten der Agent- Gruppe und 7 Patienten der SeQuent Please- Gruppe konnten nicht erreicht werden. Die klinischen Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst, es waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen.

Tabelle 4. Behandlungsgruppenbezogene klinische Ergebnisse nach 1 Jahr*

	Agent	SeQuent Please	p-Wert
	Paclitaxel- freisetzender Ballon mit Citratester- Arzneimittelträger	Paclitaxel- freisetzender Ballon mit Iopromid- Arzneimittelträger	
<i>Patienten</i>	n = 125	n = 137	
Tod	1 (0.8)	3 (2.2)	0.38
Myokardinfarkt	4 (3.4)	3 (2.2)	0.58
Zielläsion- Revaskularisationen	33 (27.7)	30 (22.1)	0.31
Koronararterielle Bypass-Operation	3 (2.5)	3 (2.2)	0.90
Perkutane Koronarintervention	33 (28.5)	28 (20.6)	0.20
Tod oder Myokardinfarkt	5 (4.2)	6 (4.4)	0.92

Tod, Myokardinfarkt oder Zielläsion- Revaskularisation	37 (31.4)	32 (23.5)	0.18
Zielläsion- Thrombose	1 (1.0)	1 (0.7)	0.93

Die Daten sind als Anzahl (Prozentwerte sind Kaplan-Meier Schätzungen) dargestellt

Allerdings wurden numerisch mehr Zielgefäßrevaskularisationen (TLR) in der Agent PCB- Gruppe durchgeführt als in der SeQuent Please- Gruppe, ohne dass hier ein statistisch signifikanter Unterschied besteht (27,7 % versus 22,1 %, $p=0,31$), siehe Abbildung 10.

Abbildung 10

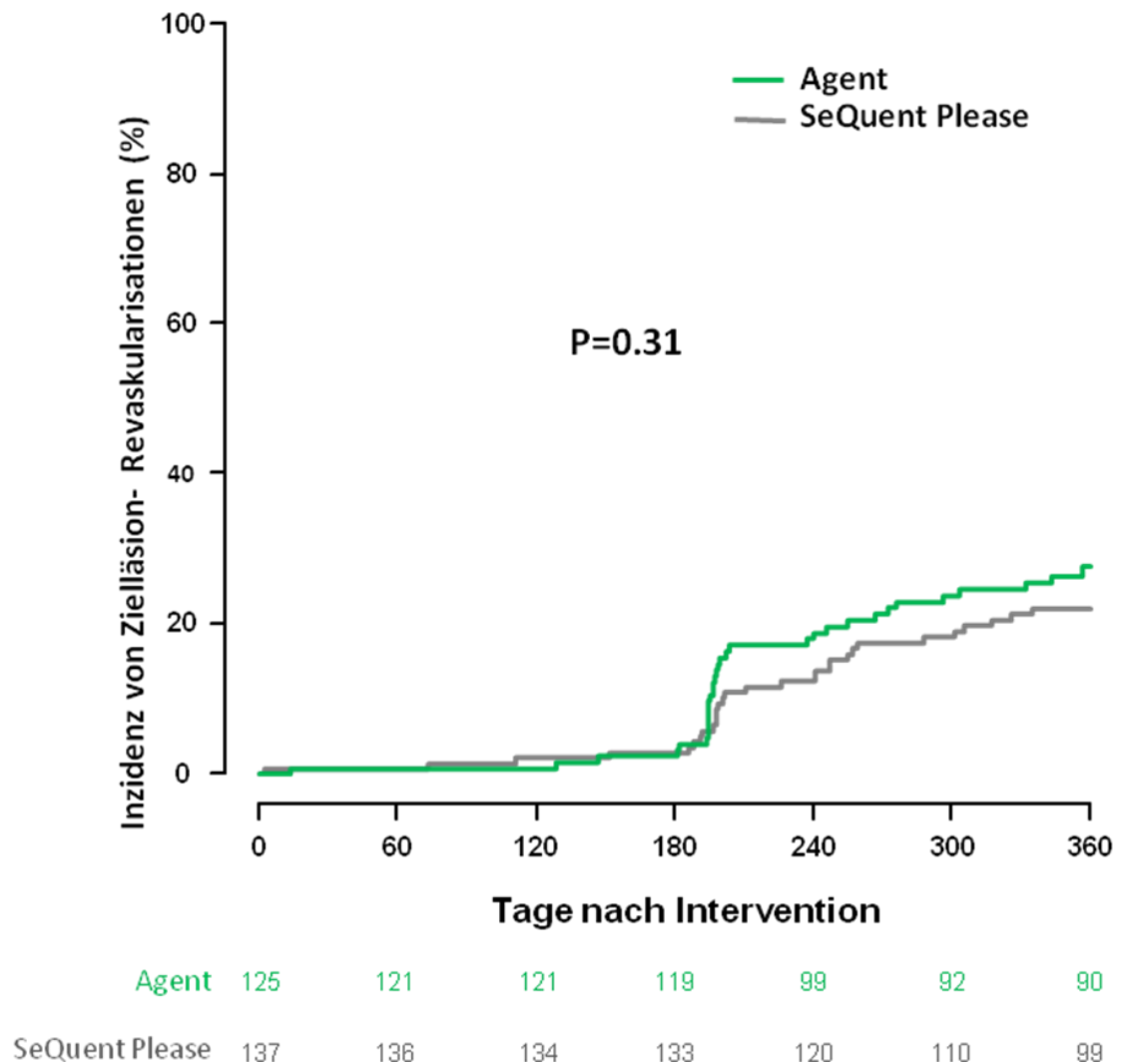


Abbildung 10 Behandlungsgruppenbezogene Inzidenz von Zielläsion-Revaskularisationen

Betrachtet man die klinische Sicherheit nach einem Jahr, so stellt man fest, dass die Rate an Ereignissen auf niedrigem Niveau in beiden Gruppen vergleichbar ist. Im kombinierten Endpunkt aus Tod und Myokardinfarkt steht eine Quote von 4,2% beim Agent PCB einer Quote von 4,4% beim SeQuent Please PCB gegenüber ($p=0,92$), siehe Abbildung 11. Zudem trat eine Zielgefäßthrombose pro Gruppe auf (1,0% versus 0,7%; $P=0,93$).

Abbildung 11



Abbildung 11 Behandlungsgruppenbezogene Inzidenz von Tod oder Myokardinfarkt

8. Diskussion

8. Diskussion

8.1 Studienablauf und Vollständigkeit

In ISAR-DESIRE 3A wurden 125 Patienten eingeschlossen, wovon über 80% das angiographische Follow-up und somit den primären Endpunkt erreichten. Zudem verloren wir lediglich 4 Patienten im klinischen Follow-up nach einem Jahr. Somit sind die Zahlen mit der Kontrollgruppe aus ISAR-DESIRE 3 vergleichbar.

Der Studienablauf orientierte sich an den ISAR-DESIRE- Vorgängerstudien. Im Vergleich zu den Vorgängern wurde hier eine andere digitale Datenbank verwendet, sodass sich der Aufbau und Abgleich mit der internen HK-Datenbank unterschied, wobei die Inhalte gleich blieben.

Die statistischen Anforderungen an die Studie konnten erfüllt werden. Verluste im Follow-up entstanden meist aufgrund von räumlicher Entfernung, Umzug oder mangelnder Compliance.

8.2 Konzept der DES- Restenosebehandlung mittels DEB

Wie bereits unter 4.2 beschrieben erreichen DES und DEB das höchste Evidenzlevel in der Behandlung von DES-Restenosen. DEB besitzen den Vorteil, dass kein weiterer Stent-Layer eingebracht wird, was vor allem bei wiederkehrenden Restenosen günstig ist. Die Effizienz der DEB resultiert aus ihrem schnellen initialen Transport und der Abgabe an das Gewebe zur Unterdrückung der Zellproliferation. Sie bestehen aus den drei Hauptbestandteilen Ballonkatheter, antiproliferatives Medikament und Arzneimittelträger bzw. Distanzhalter.

Paclitaxel ist der meistgenutzte Wirkstoff auf DEB und zeigt große Vorteile aufgrund seiner chemischen Eigenschaften. Zudem erhöht die Verwendung einer Trägersubstanz, wie z.B. das häufig verwendete Iopromid, die Wirksamkeit eines DEB [34, 51, 57].

Neben der verbesserten Medikamentenabgabe und -verteilung im Gewebe, sind auch die Reduktion der Toxizität für die Gefäßwand und Mikroembolien durch Bestandteile der Beschichtung Ziele in der Weiterentwicklung von DEB. Optimierte Beschichtungsprozesse, gleichmäßigere Medikamentenverteilung und reduzierte Medikamentendosis sollen die Sicherheit der DEB erhöhen [53, 58].

Das neue Design des Agent PCB soll zum einen die Intaktheit der Beschichtungsmatrix steigern und zum anderen die Embolien durch Mikropartikel reduzieren. Der Agent besteht aus einem Zitrat-basiertem Trägerstoff mit reduzierter Paclitaxel-Dosis verglichen mit dem SeQuent Please PCB ($2\mu\text{g}/\text{mm}^2$ versus $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$).

Die Verwendung von DEB in der Behandlung von koronaren DES-Restenosen zeigt Erfolge und sollte zur Verbesserung der Effektivität und Sicherheit weiter entwickelt und untersucht werden. Eine umfangreichere Datenlage, insbesondere mit Langzeitergebnissen ist anzustreben.

8.3 Vergleich mit konventionellem medikamentenbeschichteten Ballonkatheter

ISAR-DESIRE 3A stellt den ersten Vergleich zwischen einem neuen PCB mit Citrat-basiertem Arzneimittelträger und niedrigerer Wirkstoffdosierung (Agent PCB, Boston Scientific) und einem konventionellen PCB mit Iopromid als Trägersubstanz (SeQuent Please PCB, B. Braun) in Patienten mit DES-Restenosen dar.

Es konnte gezeigt werden, dass der neue Agent PCB dem konventionellen SeQuent Please PCB im primären angiographischen Endpunkt (%-DS) nach dem 6-8 Monats- Follow-up nicht unterlegen ist. Darüber hinaus waren die angiographischen Ergebnisse im Bezug auf binäre Restenosen und LLL nach 6-8 Monaten vergleichbar. Außerdem konnten beide nach 12 Monaten vergleichbare Effektivität und hohe klinische Sicherheit mit wenigen unerwünschten Ereignissen aufweisen. Allerdings muss auch das nicht-randomisierte Studiendesign mit historischer Kontrollgruppe bei der

Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, da es zu wichtigen Unterschieden bei den Eigenschaften von Läsionen und Verfahren führt.

Erstens waren Gefäßgröße und minimaler Lumendurchmesser in der Agent-Gruppe größer als in der SeQuent- Gruppe. Nichtsdestotrotz war der Lumen-Nettogewinn in der Agent-Gruppe niedriger, wenn man die MLD vor und nach Intervention in beiden Gruppen vergleicht (1,17 versus 1,32 mm). Das könnte auch zu höheren %-DS führen, was wiederum bei Betrachtung des primären Endpunktes bemerkenswert ist. Möglicherweise ist das Prinzip "je mehr man gewinnt, desto mehr verliert man" eine Erklärung für diese Beobachtung, da sich nur eine kleine Differenz im LLL trotz geringerer Gefäßgröße in der SeQuent Please- Gruppe zeigt. Diese These wird davon gestützt, dass zwar Gefäßgröße und Stenosendurchmesser vor Intervention, nicht jedoch die PCB Behandlungsgruppe, unabhängige Faktoren sind.

Zweitens wurde die Läsion in der Agent-Gruppe häufiger mit Hochdruck-Ballonkatheter oder Cutting Balloon prädilatiert. Die optimale Vorbereitung der Läsion scheint eine entscheidende Rolle zu spielen, um die Medikamentenabgabe zu verbessern [59]. So wurde hierfür in ISAR-DESIRE 4 der Cutting Balloon verwendet, mit dem effektivere Resultate als mit dem Standardballon erzielt werden konnten. Dies lässt darauf schließen, dass der Transport von antiproliferativen Medikamenten in das Gewebe somit verbessert und der Wachstum der Neointima vermindert wird [60]. Aufgrund der Erkenntnisse wurde die Präparierung der Läsionen in den letzten Jahren in Algorithmen und klinischem Alltag integriert [61]. Berücksichtigt man diese Entwicklung, kann die optimierte Vorbereitung in der Agent-Gruppe trotz niedrigerer Paclitaxel-Dosis mit für die Nichtunterlegenheit des neuen PCB verantwortlich sein. Allerdings ist auch die Prädilatations-Quote in der SeQuent Please- Gruppe relativ hoch (81%) und der Anteil an Prädilatationen mit dem Cutting Balloon in der Agent-Gruppe niedrig (7%), sodass dieser Einfluss recht klein sein dürfte. In den multivariaten Analysen bewiesen weder der Einsatz von Hochdruckballons, noch von Cutting Balloons signifikante Einflüsse auf den primären Erfolg.

Im klinischen Follow-up nach 12 Monaten wies der Agent PCB zwar eine ähnliche aber numerisch höhere Ereignisrate verglichen mit dem SeQuent

Please PCB auf, was aufgrund der gleichwertigen angiographischen Ergebnisse nach 6 Monaten erwähnenswert ist. Auch wenn angiographische Endpunkte gute Anhaltspunkte für klinische Effizienz bilden [62, 63], scheinen angiographische Follow-ups die Revaskularisationsrate zu erhöhen [64]. Bei näherer Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurve fallen die meisten Vorkommnisse in den Zeitraum des, entsprechend des Studienprotokolls vorgeschriebenen, angiographischen Follow-ups nach 6-8 Monaten. Trotz ähnlicher angiographischer Follow-up-Raten in beiden Gruppen scheinen sich unterschiedliche Tendenzen zu entwickeln. Daher sind die niedrigen TLR-Raten des SeQuent Please PCB nach 1 und 3 Jahren in ISAR-DESIRE 3 nicht einfach auf den Agent PCB übertragbar [34]. Es sind größere Studien mit längeren Follow-ups notwendig, um herauszufinden, ob es bedeutsame klinische Unterschiede gibt.

Abschließend lässt sich zur klinischen Sicherheit sagen, dass die Ereignisrate klinischer Sicherheitsendpunkte bis 12 Monate gleichniedrig in beiden Gruppen war. Diese Erkenntnis entspricht Resultaten aus jüngeren PCB Studien, die die hohe Sicherheit von Behandlungsstrategien mit Ballonkathetern unterstreichen [11, 48, 60, 61].

8.4 Limitationen der Studie

In der Auswertung und Einordnung muss eine Reihe an wichtigen Limitationen beachtet werden: Es ist ein nicht-randomisierter Vergleich. Nichtsdestoweniger wurden die Patienten mit identischen Ein- und Ausschlusskriterien sowie Follow-up Protokollen eingeschlossen, sodass die Basischarakteristika sich möglichst wenig unterscheiden. Darüber hinaus wurde die multivariate Analyse auf den Aspekt hin ausgerichtet, dass signifikante Unterschiede erkannt werden. Feststellungen dieser Art können wiederum neue Hypothesen herbeiführen und Randomisierungen erfordern. Patienten mit DES-Restenosen im linken Hauptstamm oder ST-Hebungs-Myokardinfarkten wurden systematisch von der Studie ausgeschlossen.

Außerdem wurde der primäre Endpunkt nicht vollständig erreicht (hier 84,7%), was allerdings eine bekannte Eigenschaft großer angiographischer Follow-up

Studien ist. Die Zuverlässigkeit solcher Datensätze bewies sich aber als hoch, wenn das angiographische Follow-up zu mindestens 80% erreicht wurde [65].

Zuletzt ist die Studie nicht für klinische Endpunkte gepowert, sodass die geringfügigen Unterschiede der klinischen Ergebnisse zwischen den Gruppen einen generellen Unterschied nicht ausschließen.

9. Zusammenfassung

9. Zusammenfassung

In Patienten mit koronaren DES-Restenosen wurde die Angioplastie mit neuem Paclitaxel- beschichteten Ballon mit Citrat- basiertem Arzneimittelträger einem konventionellen Paclitaxel- beschichtetem Ballon mit Iopromid als Trägersubstanz hinsichtlich primärer angiographischer und sekundärer klinischer Resultate gegenübergestellt.

Alles in allem ist der neue niedrigdosierte PCB auf Citratbasis dem konventionellen PCB auf Iopromidbasis angiographisch nicht unterlegen. Beide PCB zeigten vergleichbar hohe klinische Sicherheit und Effizienz nach 12 Monaten.

10. Ausblick

10. Ausblick

In-Stent- Restenosen stellen eine relevante Limitation der Behandlung von koronaren Stenosen mit DES dar. DEB werden ebenso wie DES von der ESC mit dem höchsten Evidenzlevel für die Wiedereröffnung von DES-ISR empfohlen. DEB bieten dabei den Vorteil, dass auf einen weiteren Stent-Layer verzichtet und ggf. die antithrombozytäre Therapiedauer reduziert werden kann. Bei der Wahl des optimalen Devices müssen auch die interindividuellen Unterschiede der Läsionen beurteilt werden, beispielsweise anhand einer OCT-Bildgebung. Zudem verbessert die optimale Präparation einer Läsion, u.a. mit Hochdruck- oder Cutting Balloon, das postinterventionelle Resultat.

DEB existieren in verschiedenen Varianten von mehreren Herstellern. Der neue niedrigdosierte PCB "Agent" zeigt primär gleichwertige Ergebnisse wie der konventionelle, in Studien und im Alltag häufig verwendete, PCB "SeQuent Please". Nachdem der "Agent" bereits angiographisch nicht unterlegen ist, müssen klinische Langzeitergebnisse noch untersucht werden.

11. Quellenverzeichnis

1. Deutsche Herzstiftung e.V., Deutscher Herzbericht 2015. Frankfurt am Main Dez. 2015, ISBN 978-3-9811926-6-7.
2. Dotter, C.T. and M.P. Judkins, *Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application.* 1964. *Radiology*, 1989. **172**(3 Pt 2): p. 904-20.
3. Gruntzig, A.R., A. Senning, and W.E. Siegenthaler, *Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty.* *N Engl J Med*, 1979. **301**(2): p. 61-8.
4. Meier, B., et al., *Higher balloon dilatation pressure in coronary angioplasty.* *Am Heart J*, 1984. **107**(4): p. 619-22.
5. Nakamura, S., et al., *High pressure assisted coronary stent implantation accomplished without intravascular ultrasound guidance and subsequent anticoagulation.* *J Am Coll Cardiol*, 1997. **29**(1): p. 21-7.
6. Fontos, G., [Drug-eluting coronary stents]. *Orv Hetil*, 2006. **147**(43): p. 2059-66.
7. Cassese, S., et al., *Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography.* *Heart*, 2014. **100**(2): p. 153-9.
8. Neumann, F.J., et al., *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization.* *Eur Heart J*, 2019. **40**(2): p. 87-165.
9. Siontis, G.C., et al., *Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis.* *Lancet*, 2015. **386**(9994): p. 655-64.
10. Giacoppo, D., et al., *Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients.* *Bmj*, 2015. **351**: p. h5392.
11. Alfonso, F., et al., *A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial.* *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(1): p. 23-33.
12. Bennett, M.R., *In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents.* *Heart*, 2003. **89**(2): p. 218-24.
13. Gutierrez-Chico, J.L., et al., *Optical coherence tomography: from research to practice.* *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012. **13**(5): p. 370-84.
14. Morice, M.C., et al., *Long-term clinical outcomes with sirolimus-eluting coronary stents: five-year results of the RAVEL trial.* *J Am Coll Cardiol*, 2007. **50**(14): p. 1299-304.
15. Caixeta, A., et al., *5-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation insights from a patient-level pooled analysis of 4 randomized trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents.* *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(10): p. 894-902.
16. Ino, Y., et al., *Difference in neointimal appearance between early and late restenosis after sirolimus-eluting stent implantation assessed by optical coherence tomography.* *Coron Artery Dis*, 2013. **24**(2): p. 95-101.
17. Ando, H., et al., *Differences in tissue characterization of restenotic neointima between sirolimus-eluting stent and bare-metal stent: integrated backscatter intravascular ultrasound analysis for in-stent restenosis.* *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013. **14**(10): p. 996-1001.
18. Joner, M., et al., *Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk.* *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(1): p. 193-202.

19. Wessely, R., A. Schomig, and A. Kastrati, *Sirolimus and Paclitaxel on polymer-based drug-eluting stents: similar but different*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(4): p. 708-14.
20. Marx, S.O., et al., *Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells*. Circ Res, 1995. **76**(3): p. 412-7.
21. Axel, D.I., et al., *Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery*. Circulation, 1997. **96**(2): p. 636-45.
22. Akin, I. and C.A. Nienaber, *Treatment of coronary in-stent restenosis-evidence for universal recommendation?* J Thorac Dis, 2015. **7**(10): p. 1672-5.
23. Oliver, L.N., et al., *A meta-analysis of randomised controlled trials assessing drug-eluting stents and vascular brachytherapy in the treatment of coronary artery in-stent restenosis*. Int J Cardiol, 2008. **126**(2): p. 216-23.
24. Navarese, E.P., et al., *First-generation versus second-generation drug-eluting stents in current clinical practice: updated evidence from a comprehensive meta-analysis of randomised clinical trials comprising 31 379 patients*. Open Heart, 2014. **1**(1): p. e000064.
25. Zotz, R.J., et al., *[Coronary restenosis]*. Herz, 2018.
26. Bukka, M., P.J. Rednam, and M. Sinha, *Drug-eluting balloon: design, technology and clinical aspects*. Biomed Mater, 2018. **13**(3): p. 032001.
27. Alfonso, F., et al., *3-Year Clinical Follow-Up of the RIBS IV Clinical Trial: A Prospective Randomized Study of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis in Coronary Arteries Previously Treated With Drug-Eluting Stents*. JACC Cardiovasc Interv, 2018. **11**(10): p. 981-991.
28. Lee, J.M., et al., *Comparison among drug-eluting balloon, drug-eluting stent, and plain balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis of 11 randomized, controlled trials*. JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(3): p. 382-94.
29. Serruys, P.W., et al., *A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease*. Benestent Study Group. N Engl J Med, 1994. **331**(8): p. 489-95.
30. Kastrati, A., et al., *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, 2005. **293**(2): p. 165-71.
31. Radke, P.W., et al., *Outcome after treatment of coronary in-stent restenosis; results from a systematic review using meta-analysis techniques*. Eur Heart J, 2003. **24**(3): p. 266-73.
32. Albiero, R., et al., *Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT)*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(6): p. 943-9.
33. Waksman, R., et al., *Five-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy for in-stent restenosis*. Circulation, 2004. **109**(3): p. 340-4.
34. Kufner, S., et al., *Long-Term Efficacy and Safety of Paclitaxel-Eluting Balloon for the Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis: 3-Year Results of a Randomized Controlled Trial*. JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(7): p. 877-84.
35. Hausleiter, J., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral sirolimus for restenosis prevention in patients with in-stent restenosis: the Oral Sirolimus to Inhibit Recurrent In-stent Stenosis (OSIRIS) trial*. Circulation, 2004. **110**(7): p. 790-5.
36. Almalla, M., et al., *Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents for treatment of bare metal stent restenosis*. Am J Cardiol, 2011. **108**(4): p. 518-22.
37. Piccolo, R., et al., *Meta-Analysis of Randomized Trials Comparing the Effectiveness of Different Strategies for the Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis*. Am J Cardiol, 2014.

38. Alfonso, F., et al., *Long-Term Results of Everolimus-Eluting Stents Versus Drug-Eluting Balloons in Patients With Bare-Metal In-Stent Restenosis: 3-Year Follow-Up of the RIBS V Clinical Trial*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(12): p. 1246-55.
39. Alfonso, F., et al., *A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent)*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(14): p. 1378-86.
40. Scheller, B., et al., *Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter*. N Engl J Med, 2006. **355**(20): p. 2113-24.
41. Scheller, B., et al., *Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter*. Clin Res Cardiol, 2008. **97**(10): p. 773-81.
42. Scheller, B., et al., *Contrast media as carriers for local drug delivery. Successful inhibition of neointimal proliferation in the porcine coronary stent model*. Eur Heart J, 2003. **24**(15): p. 1462-7.
43. Vaquerizo, B., et al., *One-year outcomes with angiographic follow-up of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of in-stent restenosis: insights from Spanish multicenter registry*. J Interv Cardiol, 2011. **24**(6): p. 518-28.
44. Scientific, B.
https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Interventional%20Cardiology/portfolio-group/Catheters-Balloon/Agent/NEW_IC-236511-AA%20Agent_Brochure.pdf.
45. Colleran, R., et al., *Comparative efficacy of two paclitaxel-coated balloons with different excipient coatings in patients with coronary in-stent restenosis: A pooled analysis of the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Optimizing Treatment of Drug Eluting Stent In-Stent Restenosis 3 and 4 (ISAR-DESIRE 3 and ISAR-DESIRE 4) trials*. Int J Cardiol, 2018. **252**: p. 57-62.
46. Scheller, B., U. Speck, and M. Bohm, *Prevention of restenosis: is angioplasty the answer?* Heart, 2007. **93**(5): p. 539-41.
47. Wohrle, J., et al., *SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(18): p. 1733-8.
48. Byrne, R.A., et al., *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*. Lancet, 2013. **381**(9865): p. 461-7.
49. Loh, J.P. and R. Waksman, *Paclitaxel Drug-Coated Balloons A Review of Current Status and Emerging Applications in Native Coronary Artery De Novo Lesions*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2012. **5**(10): p. 1001-1012.
50. Joner, M., et al., *Comparative assessment of drug-eluting balloons in an advanced porcine model of coronary restenosis*. Thromb Haemost, 2011. **105**(5): p. 864-72.
51. Radke, P.W., et al., *Vascular effects of paclitaxel following drug-eluting balloon angioplasty in a porcine coronary model: the importance of excipients*. EuroIntervention, 2011. **7**(6): p. 730-7.
52. Joner, M., et al., *Preclinical evaluation of a novel drug-eluting balloon in an animal model of in-stent stenosis*. J Biomater Appl, 2013. **27**(6): p. 717-26.
53. Yazdani, S.K., et al., *Vascular, downstream, and pharmacokinetic responses to treatment with a low dose drug-coated balloon in a swine femoral artery model*. Catheter Cardiovasc Interv, 2014. **83**(1): p. 132-40.
54. Basalus, M.W.Z., et al., *Polymer coatings on drug-eluting stents: Samson's hair and Achilles' heel?* EuroIntervention, 2013. **9**(3): p. 302-305.
55. Denardo, S.J., et al., *Detailed analysis of polymer response to delivery balloon expansion of drug-eluting stents versus bare metal stents*. EuroIntervention, 2013. **9**(3): p. 389-97.

56. Byrne, R.A., et al., *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*. **381**(9865): p. 461-467.
57. Byrne, R.A., et al., *Drug-coated balloon therapy in coronary and peripheral artery disease*. *Nat Rev Cardiol*, 2014. **11**(1): p. 13-23.
58. Buszman, P.P., et al., *Tissue uptake, distribution, and healing response after delivery of paclitaxel via second-generation iopromide-based balloon coating: a comparison with the first-generation technology in the iliofemoral porcine model*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013. **6**(8): p. 883-90.
59. Alfonso, F., et al., *Current treatment of in-stent restenosis*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(24): p. 2659-73.
60. Kufner, S., et al., *Neointimal Modification With Scoring Balloon and Efficacy of Drug-Coated Balloon Therapy in Patients With Restenosis in Drug-Eluting Coronary Stents: A Randomized Controlled Trial*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017. **10**(13): p. 1332-1340.
61. Chen, Y., et al., *Comparison of 2 Different Drug-Coated Balloons in In-Stent Restenosis: The RESTORE ISR China Randomized Trial*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018. **11**(23): p. 2368-2377.
62. Mauri, L., et al., *Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in sirolimus-eluting stents*. *Circulation*, 2005. **111**(3): p. 321-7.
63. Pocock, S.J., et al., *Angiographic surrogate end points in drug-eluting stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **51**(1): p. 23-32.
64. Uchida, T., et al., *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 Cardiovasc Interv*, 2010. **3**(4): p. 403-11.
65. Kuntz, R.E., et al., *Novel approach to the analysis of restenosis after the use of three new coronary devices*. *J Am Coll Cardiol*, 1992. **19**(7): p. 1493-9.

12. Danksagung

12. Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Kastrati, Leiter der ISAR Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie am Deutsches Herzzentrum München für die Bereitstellung dieser Arbeit bedanken. Außerdem danke ich Herrn Professor Dr. med. Heribert Schunkert, dem Direktor der Klinik für Herz- und Kreislaufkrankungen des Deutschen Herzzentrums München, für die Möglichkeit, an seiner Klinik meine Dissertationsarbeit durchführen zu können.

Insbesondere PD Dr. med. Sebastian Kufner trug durch seine jahrelange Betreuung und Hilfe immens zur Fertigstellung dieser Arbeit bei, wofür ich ihm sehr dankbar bin.

Des Weiteren danke ich dem gesamten ISAResearch- Team bzw. ehemaligen Kollegen, insbesondere Frau Glaab und Frau Rifatov, ohne die eine Durchführung dieser Studie nicht in dieser Form möglich gewesen wäre, für die freundliche und hilfreiche Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt richte ich meine Dankesworte an meine Eltern, die mich während meines Studiums und der Dissertation immer unterstützt und beraten haben.

13. Eidesstattliche Erklärung

13. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung bzw. Fakultät Fakultät für Medizin der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

Niedrigdosierte Paclitaxel-freisetzende Ballone gegen konventionelle Paclitaxel-freisetzende Ballone zur Therapie von Drug-Eluting-Stent- Restenosen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

im Deutschen Herzzentrum München, Klinik für Herz- und Kreislaufkrankungen im Erwachsenenalter

(Lehrstuhl bzw. Fachgebiet oder Klinik)

unter der Anleitung und Betreuung durch Prof. Dr. med. Adnan Kastrati

ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 6 und 7 Satz 2 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich einverstanden nicht einverstanden

München, den

Unterschrift: