

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen der Technischen Universität
München,

Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern

(Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert)

Drug-eluting Balloons in der Therapie von frühen und späten

In-Stent Restenosen -

Ergebnisse aus den ISAR-DESIRE 3 und 4 Studien

Tobias Koch

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. Jürgen Schlegel

Prüfende-/r der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Sebastian Kufner

2. apl. Prof. Dr. Tareq Ibrahim

Die Dissertation wurde am 28.05.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 01.12.2020 angenommen.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Hintergrund	5
1.1 Die koronare In-Stent-Restenose	5
1.1.1 Pathophysiologie der In-Stent-Restenose	5
1.1.2 Rekurrente In-Stent Restenose	9
1.2 Therapiestrategien	10
1.3 Drug-eluting Balloons.....	12
1.3.1 Prinzipien von Drug-eluting Balloons	12
1.3.2 Entwicklungsgeschichte.....	15
1.3.3 Techniken der Beschichtung	16
1.3.4 Antiproliferative Substanzen	18
1.3.4.1 Paclitaxel	18
1.3.4.2 Sirolimus.....	19
1.3.5 Limitationen der Therapie mit Drug-eluting Balloons	21
1.4 Intrakoronare Bildgebung.....	22
2. Zielsetzung der Arbeit	25
3. Methodik.....	26
3.1 Studiendesign und -population	26
3.2 Randomisierung.....	28
3.3 Verwendete Medizinprodukte	28
3.4 Studienendpunkte und -definitionen	29
3.5 Statistische Auswertung.....	32
4. Ergebnisse	33
4.1 Basischarakteristika	33
4.2 Ergebnisse nach 12 Monaten	36
5. Diskussion.....	41
6. Limitationen	45
7. Schlussfolgerung	46

8. Zusammenfassung	47
9. Ausblick.....	48
10. Literaturverzeichnis.....	51
11. Anhang	63
11.1 Abbildungsverzeichnis	63
11.2 Tabellenverzeichnis	63
12. Danksagung	65

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AGIK	Arbeitsgemeinschaft für interventionelle Kardiologie
ARC	Academic Research Consortium
atm	Atmosphären
BMS	Bare-metal Stent
CK	Creatinkinase
DAPT	Duale antithrombozytäre Therapie
DCB	Drug-coated Balloon
DEB	Drug-eluting Balloon
DES	Drug-eluting Stent
EES	Everolimus-eluting Stent
EKG	Elektrokardiogramm
ELCA	Excimer-Laser Koronarangioplastie
ESC	European Society of Cardiology
ISR	In-Stent Restenose
IVL	Intravaskuläre Lithotripsie
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left Anterior Descending
LCx	Left Circumflex Artery
LLL	Late lumen loss
MACE	Major adverse cardiac event
MI	Myokardinfarkt
MLD	Minimaler Lumendiameter
NA	Neoatherosklerose
NIH	Neointimale Hyperplasie
NSTE-ACS	Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
OCT	Optische Kohärenztomografie
PCI	Perkutane Koronarintervention
PEB	Paclitaxcel-eluting Balloon

POBA Plain old balloon angioplasty
PTCA Perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA Quantitative Koronarangiografie
RCA Right Coronary Artery
Re-ISR Rekurrente In-Stent Restenose
SEB Sirolimus-eluting Balloon
STEMI ST-Strecken-Hebungsinfarkt
TCFA Thin-cap fibroatheroma
TLR Target lesion revascularization

1. Hintergrund

1.1 Die koronare In-Stent-Restenose

Die perkutane Koronarinterventionen (PCI, engl. percutaneous coronary intervention) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung der koronaren Herzerkrankung (KHK). Die Implantation eines Koronarstents ist fester Bestandteil der PCI und wird in 90 Prozent aller Fälle durchgeführt (Deutsche Herzstiftung e.V., 2017). Eine der wichtigsten Limitationen stellt dabei die In-Stent-Restenose (ISR) dar, deren Behandlung auch heute noch eine große Herausforderung in der interventionellen Kardiologie darstellt.

1.1.1 Pathophysiologie der In-Stent-Restenose

Eine Restenose bezeichnet die wiederholt auftretende Verengung eines Gefäßes, welche zur Einschränkung des normalen Blutflusses führt. Tritt diese im Bereich eines Stent-Implantats auf, so spricht man dementsprechend von einer In-Stent-Restenose (Buccheri 2016). Angiographisch ist die binäre Restenose durch eine Lumeneinengung von 50 oder mehr Prozent in der Re-Koronarangiographie definiert. Ein Zusammenschluss von Experten, der zur Vereinheitlichung von klinischen Studien in der interventionellen Kardiologie anerkannte Definitionen und klinische Endpunkte formuliert, ist das *Academic Research Consortium* (ARC). Gemäß der ARC-Definition kennzeichnet sich eine klinische Restenose zum einen über das Wiederauftreten von Symptomen (Angina pectoris, Akutes Koronarsyndrom) und zum anderen durch den Nachweis einer mindestens 50-prozentigen Stenose, zum Beispiel mittels Koronarangiographie oder intravaskulärem Ultraschall (IVUS) (Mehran 1999; Cutlip 2007).

Es gibt verschiedene Mechanismen, die zur Bildung von In-Stent-Restenosen führen und maßgeblich durch die Art des Stents – bare-metal stent (BMS) oder drug-eluting stent (DES) – bestimmt werden. Neointimale Hyperplasie spielt bei der Entwicklung von BMS-ISR die Hauptrolle: Die Stentimplantation verursacht durch enormen mechanischen Scherstress ein Gefäßwandtrauma, welches zu einer überschießenden Gefäßheilung, der neointimalen Hyperplasie, führen kann (Kastrati und Byrne, 2011). Die Heilung beginnt mit der Ablagerung von Fibrin und

Thrombozyten sowie einer akuten Entzündungsreaktion, bei der es zur Anhaftung von Leukozyten kommt. Diese steuern mithilfe von Zytokinen die Migration von glatten Muskelzellen aus der Tunica media in die Tunica interna und den Ersatz des Fibrinbelags durch eine Neointima. Nachfolgend kann das Stentgerüst zu einem chronischen Entzündungsstimulus werden, sodass die Ausheilung der Läsion mit reichlicher Bildung von Extrazellulärmatrix und Hyperproliferation glatter Muskelzellen abläuft. Diese hyperplastische Neointima ist sehr zellreich und führt bei BMS innerhalb der ersten sechs Monate post implantationem zu einem progredienten Verschluss mit einer anschließenden Plateauphase (Kastrati 1993).

Atherosklerotische Veränderungen in neointimalen Gewebe sind erst seit wenigen Jahren als eigene Entität unter dem Begriff Neoatherosklerose charakterisiert, wobei eine einheitliche Definition derzeit noch fehlt. Zu den typischen Veränderungen zählen die Akkumulation von Lipid- und Cholesterinablagerungen, Schaumzellen (lipidbeladene Makrophagen), neointimale Kalzifikationen, Fibroatherome mit dünner Kappe (engl. thin-cap fibroatheroma, TCFA) sowie Plaques mit und ohne nekrotischem Kern (Nakazawa 2011). Dieser Prozess tritt deutlich häufiger (31% vs. 15%, $p < 0.001$) und früher in DES als in BMS auf (Nakazawa 2009). Im Gegensatz zur KHK, welche sich langsam über Jahre hinweg entwickelt, bilden sich schon innerhalb von wenigen Monaten atherosklerotische Plaques, die teils einen nekrotischen Kern aufweisen und damit das Risiko einer In-Stent-Plaqueruptur aufweisen (Nakazawa 2011).

Durch die über Monate konstante, antiproliferative Wirkung von DES kann die Ausbildung von neointimaler Hyperplasie erfolgreich unterdrückt werden. Allerdings hat dies zur Folge, dass sich der endotheliale Heilungsprozess im Stentsegment verzögert, sodass nur unvollständig Neointima gebildet wird und eine Endothelialisierung unterbleibt (Joner 2006). Daraus resultiert eine endotheliale Dysfunktion, welche die Aufnahme von zirkulierenden Lipoproteinen begünstigt und neoatherosklerotische Prozesse beschleunigt und verstärkt. Bei der Entwicklung von der zweiten DES-Generation wurde versucht der verzögerten Heilung und Endothelialisierung unter anderem mit biokompatiblen Polymeren und verschiedenen Limus-Analoga zu begegnen (Sarno 2012). Trotz

dessen zeigte sich bei der Untersuchung von derzeit verwendeten Everolimus-eluting stents (EES) mit Kobalt-Chrom-Gerüst (zweite Generation) und Erstgenerations-DES eine vergleichbare Prävalenz für Neoatherosklerose, sodass neben der endothelialen Dysfunktion auch andere Pathomechanismen vermutet werden müssen (Joner 2008; Otsuka 2014). Mittels neuer hochauflösender Verfahren der intravaskulären Bildgebung, wie z.B. die optische Kohärenztomografie (OCT), konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Progression von Atherosklerose in nativen Koronargefäßen und dem Nachweis von Neoatherosklerose in DES gezeigt werden, sodass von ähnlichen Krankheitsmechanismen ausgegangen werden kann (Taniwaki 2015). Die neoatherosklerotischen Läsionen kommunizieren nicht mit den tieferliegenden Läsionen der nativen Atherosklerose, sind also räumlich voneinander getrennt (Otsuka 2015).

Tabelle 1. Risikofaktoren für die Entwicklung von ISR

<p>Patientenbedingte Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes Mellitus Chronische Niereninsuffizienz <p>Stentbedingte Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> BMS (vs. DES) 1. Gen-DES > 2. Gen-DES Stärke der Streben (dick > dünn) <p>Prozedur-/Läsionsbedingte Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> Kleiner Gefäßdurchmesser Gesamtlänge der Stents Bifurkationsläsionen Kleiner Gefäßdurchmesser Minimaler Lumendiameter (MLD) post interventionem
--

In Anlehnung an Byrne R.A. et al. (European Heart Journal, 2015) (Byrne 2015)

Die Entstehung von DES-ISR ist abhängig von verschiedenen Faktoren des Patienten, der Läsion, des Stents sowie der Prozedur (siehe Tabelle 1). Diabetes mellitus wurde in einigen Studien als eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten von ISR identifiziert (Cassese 2014). Allerdings wurde in der bisher größten Analyse zum Outcome von Diabetikern nach DES-Implantation mit 18.441 Patienten gezeigt, dass Diabetes nur bei Patienten mit komplexen Läsionen (ACC/AHA-Typ B2 und C) zu einem erhöhten Risiko für Revaskularisation der Zielläsion führt und nicht bei Patienten mit einfacheren

Läsionen (ACC/AHA-Typ A und B1) (Kedhi 2014). Der minimale Lumendiameter (MLD) direkt nach der Intervention scheint ein Hauptfaktor bei der Entwicklung von ISR zu sein, sodass ein optimales angiographisches Ergebnis stets angestrebt werden sollte (Dangas 2010; Byrne 2015). Gleiches wurde für den späten Lumenverlust (late lumen loss, LLL) (Differenz von MLD post interventionem und MLD nach 8 Monaten) gezeigt (Mauri 2005). Das Risiko für die Entwicklung einer ISR hängt darüber hinaus maßgeblich vom verwendeten Stent ab. In BMS, ohne Medikamentenbeschichtung, entwickelt sich in etwa 30 Prozent der Fälle eine ISR. Mit der Entwicklung von antiproliferativ beschichteten Stents, den drug-eluting stents, konnte die Inzidenz der ISR im Vergleich zu den BMS deutlich gesenkt werden (Dangas 2010; Buccheri 2016). Dabei erfolgte die Reduktion der Inzidenz schrittweise mit DES der ersten Generation auf etwa 15 Prozent und schließlich mit der neuen (zweiten) Generation von DES auf circa zwölf Prozent (Cassese 2014). Aus großen Metaanalysen geht hervor, dass in klinischen Studien die Inzidenz von DES-ISR mit Werten zwischen fünf und mehr als zehn Prozent angegeben werden (Giacoppo 2015; Siontis 2015). Aufgrund der verbesserten Effektivität und Sicherheit von neuen DES, wurde ihr Einsatz zunehmend auf komplexere Läsionsmorphologien (kleine Gefäße, Bifurkationen und lange Segmente) und ein risikoreicheres Patientenkollektiv (Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz) ausgeweitet, wobei diese neuen Anwendungsgebiete per se ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Restenose aufweisen (Cassese 2014; Byrne 2015). Zusätzlich nimmt die Anzahl an durchgeführten perkutanen Koronarinterventionen stetig zu (Barbato 2017).

Dies führt letztlich dazu, dass trotz der verbesserten antirestenotischen Effektivität von neuen DES, die ISR in absoluten Zahlen weiterhin ein wachsendes Problem mit großer klinischer Relevanz darstellt (Dangas 2010; Kufner 2015). Allein in den USA treten mindestens 200.000 ISR pro Jahr auf und bei den etwa 300.000 jährlich in Deutschland implantierten DES kann bei einer angenommen Restenoserate von zehn Prozent im selben Zeitraum von mindestens 30.000 ISR ausgegangen werden (Lloyd-Jones 2009; Deutsche Herzstiftung e.V., 2017).

1.1.2 Rekurrente In-Stent Restenose

Das Wiederauftreten von ISR, als rekurrente ISR (Re-ISR), trotz adäquater Therapie ist ein verbreitetes klinisches Problem, das heute noch unzureichend in Studien untersucht ist. In der begrenzt verfügbaren Literatur wird die Inzidenz der Re-ISR mit zehn bis 20 Prozent nach Therapie mit DES und 20 Prozent nach DCB-Therapie angegeben (Kastrati 2005; Alfonso 2006; Cassese 2017).

Als Ursache konnte in einigen Läsionen mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) unterexpandierte Stents, in teils schwer kalzifizierten Gefäßen, nachgewiesen werden (Alfonso 2009). Unterexpansion stellt bekanntermaßen ein Risikofaktor für das Auftreten von ISR dar (Fujii 2004). Bei der ICARUS-Kooperation handelt es sich um eine gepoolte Analyse aus sechs randomisiert kontrollierten Studien zur Behandlung von DES-ISR mittels DEB und umfasst die bis heute größte Kohorte von Patienten mit rekurrenter ISR. Cassese et al. gelang es mit diesem Kollektiv zwei unabhängige Risikofaktoren für das erneute Auftreten einer ISR zu bestimmen: Länge der Läsion ($12.6 \pm 7.7 \text{ mm}$ vs. $10.6 \pm 5.8 \text{ mm}$, $p=0.004$) und Gefäßgröße ($2.51 \pm 0.52 \text{ mm}$ vs. $2.63 \pm 0.50 \text{ mm}$, $p=0.03$). Je länger die Läsion und je kleiner das Gefäß, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für das Entwickeln einer Re-ISR nach DCB-Therapie von DES-ISR (Cassese 2017). Auch Kawamoto et al. zeigten, dass die Läsionslänge ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Zielläsion-Revaskularisationen in Re-ISR sowohl nach DCB- als auch nach DES-Therapie ist (Kawamoto 2015).

Therapeutisch begegnet man der rekurrenten ISR genauso wie der primären ISR (siehe Kapitel 1.2 Therapiestrategien), wobei derzeit keine evidenzbasierte Leitlinienempfehlungen besteht, da klinische Daten in dieser Indikation rar sind. Die wiederholte DES-Implantation hat sich gegenüber der einfach Ballonangioplastie (plain old balloon angioplasty, POBA) als überlegen und klinisch sicher gezeigt, wobei das Risiko einer zusätzlichen Metallschicht derzeit unklar ist (Alfonso 2009; Kubo 2013). In einer retrospektiven Analyse fanden Tagliareni et al. ein signifikant erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte bei mit DES behandelte Re-ISR im Vergleich zur POBA-Behandlung (Tagliareni 2010). Die erste klinische Untersuchung zur Anwendung von DEB in Re-ISR hat die Gleichwertigkeit von DEB und DES hinsichtlich Effektivität und Sicherheit für bis

zu 2 Jahre post interventionem gezeigt (Kawamoto 2015). In der gleichen Studie von Kawamoto et al. konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Rekurrenz innerhalb eines Jahres ein Risikofaktor für ein erneutes Wiederkehren der ISR ist (Kawamoto 2015).

1.2 Therapiestrategien

Für die Therapie der ISR wurden verschiedenste Verfahren wie zum Beispiel vaskuläre Brachytherapie, Rotablation und Angioplastie mit Scoring-Ballonkathetern in Studien untersucht, wobei sich nur schwache Effekte und sehr hohe Restenoseraten in den Behandlungsergebnissen gezeigt haben (Scheller 2006; Alfonso 2014; Giacoppo 2015). Die vergleichsweise besten Ergebnisse hinsichtlich Effektivität und Sicherheit konnten dabei mit medikamentenfreisetzender Ballonangioplastie (DEB) und wiederholter Stentimplantation (BMS und DES) erzielt werden (Siontis 2015; Buccheri 2016).

Aufgrund ihrer unterschiedlichen Pathophysiologie muss die DES-ISR gegenüber der BMS-ISR als eigene Entität abgegrenzt und somit auch einer spezifischen Therapie zugeführt werden (Byrne 2015). Dabei ist die therapeutische Herausforderung bei der Behandlung von DES-ISR größer, da das Risiko für Zielläsion-Revaskularisationen (target lesion revascularization, TLR) im Vergleich zu BMS-ISR bei DES-ISR signifikant höher ist (Steinberg 2009; Byrne 2013; Schwalm 2013).

Die einfache Ballonangioplastie ohne Medikamentenbeschichtung ist in der Behandlung von ISR der Implantation eines weiteren DES sowohl hinsichtlich klinischer als auch angiographischer Behandlungsergebnisse deutlich unterlegen (Kastrati 2005; Alfonso 2006). Im Jahr 2006 wurden DEB erstmals im Rahmen einer klinischen Studie erfolgreich für die Behandlung von ISR eingesetzt und eine signifikante Reduktion von Zielläsion-Revaskularisationen gegenüber POBA gezeigt (Scheller 2006). Weiterhin wurde die Überlegenheit von DEB gegenüber POBA speziell für die Therapie der DES-ISR mehrfach in randomisierten Studien wie PEPCAD-DES gezeigt und auch über einen Nachbeobachtungszeitraum von über drei Jahren bestätigt (Habara 2011; Rittger 2012; Byrne 2013; Kufner 2015; Rittger 2015). Mit der ISAR-DESIRE 3 Studie konnte erstmals in einer randomisiert kontrollierten Studie für die Behandlung von DES-ISR die Nicht-Unterlegenheit von DEB zu DES gezeigt werden (Byrne

2013). Hinsichtlich der Effektivität zeigen sich uneinheitliche Ergebnisse für den randomisierten Vergleich von DEB und DES der neuen Generation. Teils wird über vergleichbare Effektivität berichtet, teils haben sich neue DES dem DEB gegenüber als signifikant überlegen erwiesen (Alfonso 2015; Baan 2018; Xiu 2018). Nichtsdestotrotz bleibt der DEB eine sichere Alternative mit verschiedenen Vorteilen gegenüber DES: Stent-in-Stent-Implantationen mit zusätzlichen Metallschichten werden umgangen und das Risiko für stenttypische Komplikationen wie Malapposition, Unterexpansion, Stentfraktur und -thrombose wird gesenkt (Alfonso 2014). In der Literatur wird als weiterer Vorteil der DEB-Therapie das vergleichsweise niedrigere Blutungsrisiko durch eine kürzere (vier Wochen vs. sechs Monate) duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) beschrieben (Alfonso 2014; Bukka 2017). Die im Jahr 2018 von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) veröffentlichte Leitlinie „Myokardiale Revaskularisation“ unterscheidet jedoch nicht mehr zwischen DES und DCB bei der Empfehlung für die Dauer der DAPT nach PCI. Bei stabiler KHK wird in der Regel die Fortführung der DAPT für mindestens sechs Monate nach PCI empfohlen (Neumann 2018). Gegenstand der aktuellen wissenschaftlicher Debatte ist, ob eine Verkürzung der DAPT nach DEB gerechtfertigt ist.

Außerdem ist bei Patienten mit Neigung zur Entwicklung von ISR eine Therapiestrategie ohne weitere Stentimplantation wünschenswert. In einem retrospektiven Vergleich konnte Kawamoto et al. erstmals die Gleichwertigkeit beider Therapieverfahren für rezidivierende ISR mit mehreren Metallschichten zeigen (Kawamoto 2015).

Aktuelle Empfehlungen sehen DEB und DES entsprechend der derzeitigen Studienlage als gleichwertige Therapieoptionen für DES-ISR an, wobei die optimale Behandlungsstrategie immer noch Gegenstand gegenwärtiger Debatten ist. Vor allem fehlen klinische Langzeitdaten und für klinische Endpunkte ausreichend gepowerte, randomisiert kontrollierte Studien zum Direktvergleich von neuen DES und DEB (Siontis 2015; Buccheri 2016). Die größte verfügbare Metaanalyse, welche DEB und DES in ISR vergleicht, ist die DEADALUS-Studie. Sie schließt zehn klinische, randomisierte Studien mit 1976 Patienten ein und vergleicht die Ergebnisse nach drei Jahren: Es zeigte sich eine signifikant erhöhte TLR-Rate für DEB (HR 1.32, 95% KI [1.02-1.70], $p=0.035$),

wobei die Sicherheitsendpunkte Tod, Myokardinfarkt und Thrombose der Zielläsion zwischen den Gruppen vergleichbar waren (Giacoppo 2019).

Entscheidet sich der Operateur für einen DES, so ist ein Everolimus-eluting Stents (EES) mit Kobalt-Chrom-Stentgerüst der aufgrund der besten Ergebnisse hinsichtlich Effektivität und Sicherheit zu bevorzugen. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Empfehlungen der ESC und der Arbeitsgemeinschaft für interventionelle Kardiologie (AGIK) wieder (Nef 2018; Neumann 2019).

1.3 Drug-eluting Balloons

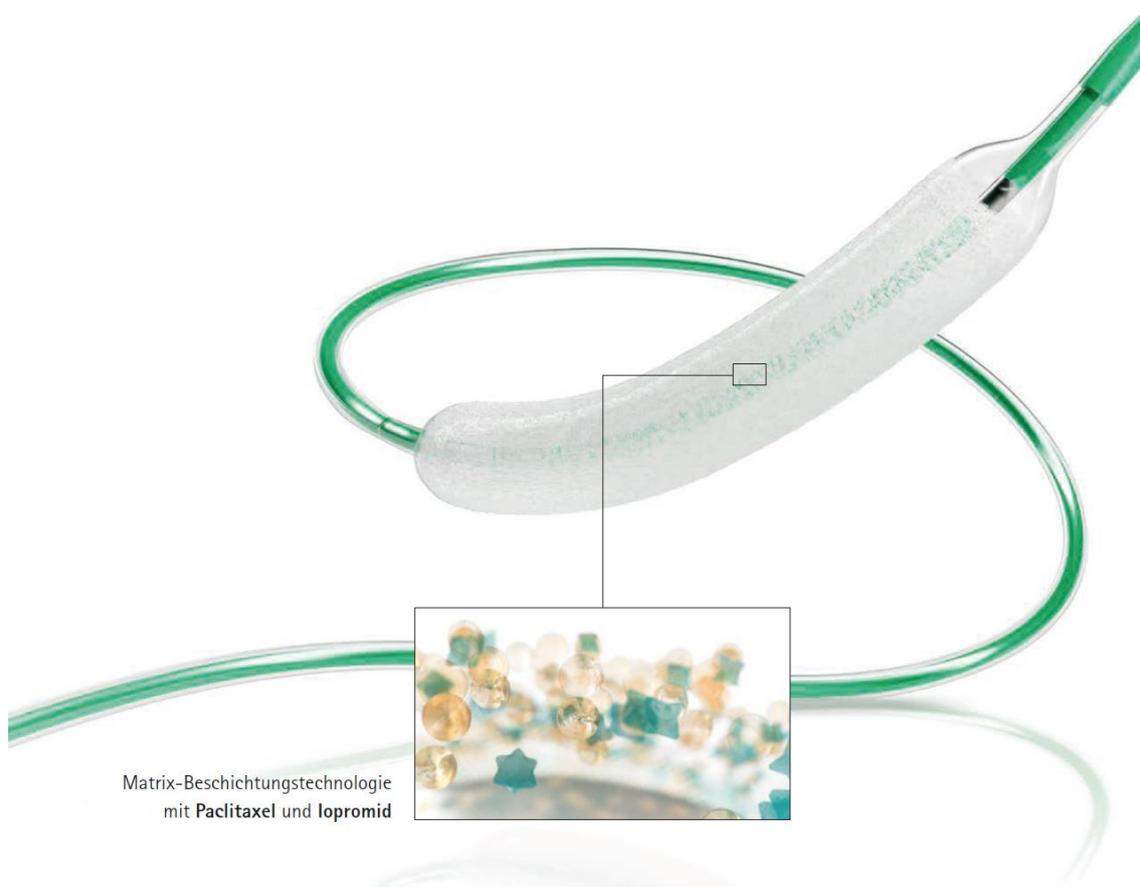
1.3.1 Prinzipien von Drug-eluting Balloons

Ein sogenannter drug-eluting balloon – häufig auch drug-coated balloon (DCB) - besteht aus einem Ballonkatheter, der mittels spezieller Techniken mit einem antiproliferativ wirksamen Medikament und einem für die Freisetzungskinetik wichtigen Arzneimittelträger (engl. excipient) beschichtet ist (siehe Abb. 1). Bei der (Weiter-) Entwicklung der DEB müssen einige technische und biologische Überlegungen bedacht werden, um einen „idealen“ Katheter hinsichtlich Effektivität und Sicherheit herstellen zu können (vgl. Tabelle 2) (GrayundGranada, 2010). So muss die Beschichtung neben einer homogenen Verteilung und Dicke auch Stabilität haben, um das Risiko einer Fragmentation mit distalen Embolien während der Inflation zu vermeiden. Das Medikament sollte nicht nur eine möglichst große therapeutische Breite, sondern auch eine hohe Lipophilie aufweisen, um eine schnelle Gewebepenetration und nachhaltige -retention zu erreichen. Für ein optimales Ergebnis der Intervention darf sich die Beschichtung weder durch Manipulation am Katheter noch auf dem Weg zur Zielläsion ablösen. Am Zielort muss die Ablösung jedoch in kurzer Zeit möglichst

vollständig bei Gefäßwandkontakt an die Zielläsion abgegeben werden (GrayundGranada, 2010; Bukka 2017).

Die Rationale bei der Entwicklung von DEB ergibt sich aus den Limitationen der DES-Therapie. Dazu gehören unter anderem das Auftreten von Stentfrakturen, Neoatherosklerose und späten Stent-Thrombosen, welche vor allem durch zwei Mechanismen begünstigt werden: Zum einen wird durch die konstante

Abbildung 1. Drug-coated Balloon: SeQuent® Please NEO



(Paclitaxel/Iopromid) Beschichtungstechnologie von B. Braun Melsungen (B. Braun, 2018)

Medikamentenfreisetzung über einen längeren Zeitraum die Endothelialisierung des potentiell thrombogenen Stentgerüsts verzögert, zum anderen sind neoatherosklerotische Plaques rupturgefährdet und können späte thrombotische Ereignisse in DES verursachen (Joner 2006; Otsuka 2015; Bukka 2017).

Mit den DES der neuen Generation stehen dem interventionellen Kardiologen äußerst effektive und sichere Devices zur Verfügung, allerdings können auch damit klinisch bedeutsame Komplikationen wie beispielweise DES-ISR nicht

überwunden werden, sodass alternative Devices wie DEB auch weiterhin nötig sind. Besonders Läsionen wie zum Beispiel kleine Gefäße oder Patienten mit Diabetes mellitus sind betroffen (Byrne 2015) und könnten von nicht-stentbasierten Therapiealternativen profitieren.

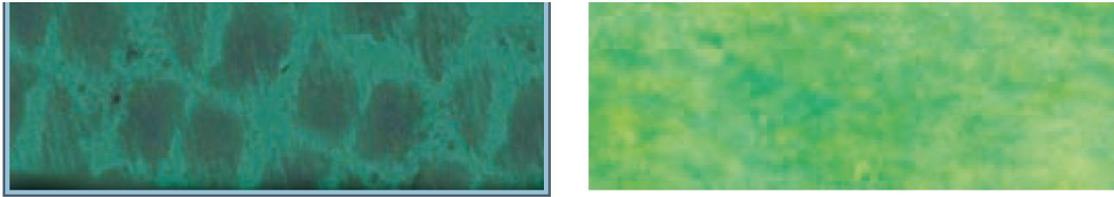
Tabelle 2. Überlegungen bei der Entwicklung von DCB-Technologien

<p>Medikament</p> <p>Chemische Struktur (lipophil > hydrophil)</p> <p>Nachhaltiger biologischer Effekt im nanomolaren Bereich</p> <p>Beschichtung</p> <p>Homogene Dicke</p> <p>Homogene Medikamentenkonzentration über die gesamte Oberfläche</p> <p>Kontrollierte Medikamentenkonzentration in einem definierten Nennbereich</p> <p>Freisetzungskinetik des Medikaments</p> <p>Schnelle Medikamentenfreisetzung (< 60 sek.)</p> <p>Homogene und präzise Freisetzung</p> <p>Effizienz (hohe Transfer-/niedrige Verlustrate)</p> <p>Schnelle Ablösung der Beschichtung bei Gefäßkontakt</p> <p>Ballonkatheter</p> <p>Minimaler Medikamentenverlust während Einführen und Inflation</p> <p>Optimaler Gefäßwandkontakt während der Inflation</p>

In Anlehnung an Gray A.W. et al (Circulation, 2010) (Gray und Granada, 2010)

Im Gegensatz zu DES erfolgt die Freisetzung des Medikaments aus dem DEB in nur 30 bis 60 Sekunden und gleichzeitig in deutlich höherer Dosierung. Durch pharmakologische Eigenschaften beträgt die Verweildauer des Medikaments in der Gefäßwand etwa sieben Tage und nicht wie bei DES Wochen und Monate (Axel 1997). Außerdem wird durch die gleichmäßige Beschichtung des gesamten Ballons eine homogene Verteilung in der Gefäßwand erreicht, wohingegen bei einem DES lediglich die Streben medikamentenbeschichtet sind, sodass ein netzförmiges Freisetzungsmuster entsteht (vgl. Abbildung 2).

Abbildung 2. Medikamentenverteilung bei DES und DEB im Vergleich



Darstellung einer Gefäßwand nach Anwendung von DES (links) und DEB (rechts) mit fluoreszenzmarkiertem Paclitaxel. [B. Braun Melsungen AG 2018] (**B. Braun, 2018**)

Letztlich können auch mit DEB die Limitationen der herkömmlichen perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) nicht überwunden werden, sodass durch elastische Rückstellkräfte (engl. elastic recoil) und späte Umbauprozesse (engl. arterial remodeling) der Gefäßwand wiederholte Revaskularisationen nach DEB-Therapie nötig werden können (Waksman und Pakala, 2009). Außerdem ist eine kontrollierte Dosierung des Medikaments nicht möglich, da sowohl beim Einführen als auch bei Inflation des Ballons zwischen 35 und 75 Prozent der Beschichtung vom Blutstrom abgewaschen werden (sog. wash-off) (Heilmann 2010; Kelsch 2011). Insbesondere durch die Anwendung von hydrophilen Arzneimittelträgern erhöht sich der wash-off (Kelsch 2011).

1.3.2 Entwicklungsgeschichte

Die Ballonangioplastie mit einer lokalen Anwendung von Medikamenten zu kombinieren wurde schon in 1990er Jahren versucht, allerdings fehlten noch grundlegende Erkenntnisse für die Entwicklung von DEB (Wilensky 1991; K. Hong 1993). Nicht zuletzt wurde dieser Ansatz durch die Einführung von DES zunächst in den Hintergrund der Forschung gedrängt. Dies änderte sich langsam als Anfang der 1990er Jahre Herdeg und Kollegen erste Berichte zur lokalen Anwendung von Paclitaxel mittels poröser Ballonkatheter im Tiermodell veröffentlichten (Herdeg 2000). 1999 starteten Scheller (interventioneller Kardiologe, Universität des Saarlands) und Speck (Radiologie, Charité Berlin) eine Forschungskooperation zu neuen Konzepten der lokalen Medikamentenapplikation in Koronararterien. Mit zwei für die DEB-Forschung wesentlichen Erkenntnissen trieben sie die Entwicklung von DEB maßgeblich voran: Erstens entdeckten sie, dass sich Paclitaxel in wässrigem Kontrastmittel mehr als 20fach besser löst und zweitens konnten sie zeigen, dass die kurze

Kontaktzeit einer Balloninflation ausreichend ist, um eine langanhaltende, antirestenotisch wirksame Dosierung in den Koronararterien zu erzielen (Scheller 2003; Scheller 2003; Speck 2004). Nach diesen grundlegend neuen Entdeckungen wurde das damals gültige Dogma, dass nur mit längerfristiger Medikamentenfreisetzung via Stentsystem eine effektive antirestenotische Wirksamkeit erreicht werden könne, in Frage gestellt (Speck, 2009). In Kooperation mit der Firma B. Braun Melsungen AG entwickelten Scheller und Speck die PACCOCATH®-Technologie, welche mit dem SeQuent® Please als erster DEB-Katheter zur Serienreife gebracht werden konnte. Dieselbe Arbeitsgruppe zeigte auch erstmalig in der klinischen Testung, dass ein Paclitaxel-beschichteter Ballonkatheter für die Hemmung glatter Muskelzellen bzw. für die Behandlung koronarer ISR effizient eingesetzt werden kann (Scheller 2004; Scheller 2006).

Somit stellen DEB eine Weiterentwicklung der herkömmlichen Ballonkatheter der Koronarangioplastie dar, wobei das Vermeiden DES-typischer Komplikationen mit der lokalen Applikation von antiproliferativen Substanzen verbunden wird.

1.3.3 Techniken der Beschichtung

Für die Beschichtung von DEB stehen verschiedene Techniken zu Verfügung. Im Jahr 2017 waren elf CE-zertifizierte PEB mit unterschiedlichen Arzneimittelträgern für die intrakoronare Anwendung in Europa kommerziell erhältlich (Alfonso und Scheller, 2017). Beschichtungstechnologien sind nicht nur entscheidend für die Effektivität der Arzneimittelfreisetzung, sondern sie sind auch produktspezifisch, sodass die Ergebnisse einzelner Produkte für sich betrachtet werden müssen und nicht von einem generellen Klasseneffekt der DEB ausgegangen werden kann (Joner 2011; Cassese und Kastrati, 2012).

Die von Scheller et al. mitentwickelte PACCOCATH®-Technologie kommt bei den DEB SeQuent® Please und seinem Nachfolger SeQuent® Please NEO von der Firma B. Braun Melsungen AG zum Einsatz und ermöglicht eine homogene und zielgerichtete Medikamentenfreisetzung. Ausschlaggebend für die Entwicklung war die Entdeckung, dass hydrophobe Arzneistoffe wie Taxane in einer Matrix, bestehend aus gut wasserlöslichen Kontrastmitteln wie Iopromid, zu einer raschen Medikamentenaufnahme führen (Scheller 2003). Paclitaxel kann sich aus der PACCOCATH®-Matrix etwa 20fach besser herauslösen als aus den

bei DES eingesetzten Arzneimittelträgern. Ein weiterer Vorteil der Technologie gegenüber DES ist, dass der DEB polymerfrei ist und Iopromid nur eine kurze biologische Halbwertszeit besitzt, sodass in der Gefäßwand nichts zurückbleibt (B. Braun, 2013; B. Braun, 2018). In zahlreichen randomisiert kontrollierten Studien haben sich Iopromid-basierte DEB (z.B. SeQuent® Please) als sicher und effektiv in der Behandlung von ISR gezeigt (Habara 2011; Rittger 2012; Byrne 2013; Alfonso 2015). Ähnlich ist der Pantera Lux™ mit einer Beschichtung, die anstelle von Iopromid Butyryl-tri-hexylcitrat (BTHC) als hoch biokompatible Trägersubstanz enthält (Biotronik, 2018). In einem Vergleich zwischen BTHC- (Pantera Lux™, Biotronik) und Iopromid-basierten DEB (SeQuent® Please, B. Braun) konnte die klinische und angiographische Gleichwertigkeit beider DEB für die Behandlung von DES-ISR gezeigt werden (Colleran 2018). Die Bedeutung des Arzneimittelträgers wird anhand der Entwicklung des DIOR™ (Eurocor GmbH) deutlich: In seiner ersten Generation wurde kein Arzneimittelträger verwendet, sodass die Medikamentenfreisetzung unzureichend war (Posa 2010). Die zweite Generation des DIOR™ verfügt über eine neue Beschichtungstechnologie, wobei das Paclitaxel in Schellack gelöst wird. Schellack ist eine harzige Substanz, die als Nahrungsmittel eingestuft wird und als völlig unbedenklich gilt. Durch seine Anwendung lassen sich bis zu 20fach höhere Konzentrationen von Paclitaxel im Gewebe erreichen (Posa 2010). Außerdem ist das Medikament zusätzlich vor einem wash-off geschützt, in dem es sich nur in den Falten des nicht entfalteten Ballons befindet (Eurocor, 2018). In einer prospektiven, nicht randomisierten Register-Studie wurden die beiden DEB SeQuent® Please und DIOR™ (zweite Generation) über einen Zeitraum von 36 Monaten hinsichtlich dem klinischen Endpunkt TLR verglichen. Es zeigte sich hierbei ein signifikant häufigeres Auftreten von TLR nach Anwendung des DIOR™-Ballons (22.7% v. 4.6%, $p=0.03$) nach drei Jahren. Ein weiteres Beispiel für einen DEB ohne Arzneimittelträger ist der ELUTAX® (Aachen Resonance GmbH). In einem Vergleich von SeQuent® Please und ELUTAX® mit Daten aus dem schwedischen SCAAR-Registers wurde eine numerisch höheres Auftreten von Restenosen nach ELUTAX®-Anwendung konstatiert (Bondesson 2012). Bei der präklinischen Untersuchung von verschiedenen DEB zeigten sich SeQuent® Please und Pantera Lux™ vergleichbar effektiv und dem ELUTAX® gegenüber überlegen (Joner 2013). Die verschiedenen DEB unterscheiden sich jedoch nicht

nur hinsichtlich der Arzneiträger, sondern auch in der Dosierung des Medikaments. Die Standarddosierung von Paclitaxel beträgt $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$, es gibt jedoch auch DEB mit einer niedrigeren Dosierung, wie zum Beispiel den Agent™ (Boston Scientific) mit einer Dosierung von $2\mu\text{g}/\text{mm}^2$ und einem auf Citrat basierenden Arzneimittelträger. Nach ersten Ergebnissen ist der Agent™ dem Iopromid-basierten SeQuent® Please in angiographischen und klinischen Ergebnissen nach zwölf Monaten nicht unterlegen (Kufner 2019).

In den letzten Jahren wurden neue Techniken für die Katheterbeschichtung und Medikamentenfreisetzung entwickelt, um eine adäquate Applikation von weniger lipophilen Substanzen wie Paclitaxel zu ermöglichen. So gibt es neuerdings auch DEB, deren Beschichtung aus einem biokompatiblen Carrier besteht, der eine spezielle Sirolimus-Formulierung (NANOLUTE™-Technologie, MAGICTOUCH, Concept Medical Inc.) umkapselt (Dani 2018). Neu sind auch Mikroporus-Ballons wie der Virtue®-Ballonkatheter (Orchestra BioMed™), welche ohne Beschichtung funktionieren und simultan zur Ballonangioplastie durch Mikroporen das Medikament Sirolimus, welches an biologisch abbaubare Polymere gebunden ist, direkt in die Gefäßwand freisetzen (Verheye 2017).

1.3.4 Antiproliferative Substanzen

1.3.4.1 Paclitaxel

Paclitaxel ist das Medikament der Wahl für die Beschichtung der aktuell erhältlichen DEB (Bukka 2017). Dies begründet sich mit einer optimalen Pharmakokinetik: Paclitaxel besitzt eine hohe Lipophilie, die nicht nur zu einer raschen Aufnahme in die Gefäßwand führt, sondern auch zu einer guten Gewebepenetration, zur Aufnahme von höheren Dosen als von vergleichbaren hydrophilen Substanzen und zur Gewebepersistenz von bis zu einer Woche (Axel 1997). Pharmakologisch handelt es sich um ein Chemotherapeutikum aus der Gruppe der Taxane, welche durch Stabilisierung der Mikrotubuli den Abbau des Spindelapparats verhindern und so eine Hemmung der Zellproliferation- und migration bewirken (Jordan 1993). Die Wirkung tritt selbst nach einmaliger Anwendung nachhaltig ein und verhindert die für die Entstehung von ISR wichtigen Mechanismen neointimale Hyperplasie (NIH) und Migration von glatten Muskelzellen (Herdeg 2000). Aufgrund der zytotoxischen Wirkung, der geringen therapeutischen Breite und potenziellen systemischen Nebenwirkungen durch

den wash-off wird die Anwendung von Paclitaxel teils kontrovers diskutiert (Sato 2019).

Ikenaga et al. berichteten über akute Flussverlangsamung (sog. slow-flow-Phänomen) direkt nach Deflation des DCB und Auftreten von ST-Hebungen im Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) (Ikenaga 2015). In der daraufhin durchgeführten OCT zeigten sich ein starkes, oberflächliches Signal mit hohem Backscatter, welches als das freigesetzte Paclitaxel interpretiert wurde. Mithilfe der koronaren Angioskopie (endoskopisches Verfahren zur direkten Darstellung der Gefäßwände) konnten weißliche Partikel auf der Neointima distal der intervenierten Läsion dargestellt werden (Ikenaga 2015). Mikroembolien, durch während der Inflation abgelöste Partikel, wurden bereits in präklinischen Stentmodellen mit histopathologischen Befunden dokumentiert (Torii 2019). Das slow-flow-Phänomen nach DCB-Angioplastie wurde außerdem im Zusammenhang mit einer akuten, durch Paclitaxel ausgelösten, mikrovaskulären Dysfunktion beschrieben (Nakamura 2011; Young 2013).

Eine Metaanalyse von Katsanos et al. zeigte bei Patienten nach Ballonangioplastie des femoropoplitealen Stromgebiets eine zu mit POBA behandelten Patienten vergleichsweise erhöhte Mortalität bei Patienten, die eine Therapie mit Paclitaxel-beschichteten DEB erhielten (Katsanos 2018). Allerdings wurden hierbei die Todesursachen nicht erfasst und eine schlüssige Erklärung, wieso Paclitaxel-basierte Angioplastieverfahren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind, gibt ebenso wenig (Sato 2019). In einer kürzlich publizierten Metaanalyse mit fast 4000 Patienten aus randomisiert kontrollierten Studien konnte keine erhöhte Mortalität für Patienten mit DES-ISR und DCB-Angioplastie festgestellt werden (Xi 2019).

1.3.4.2 Sirolimus

Das Immunsuppressivum Sirolimus unterbindet die Zytokin-vermittelte Signaltransduktion durch Komplexbildung mit dem Protein mTOR (mammalian target of rapamycin) und wirkt zytostatisch durch Unterbrechung des Zellzyklus. Bei lokaler Anwendung in den Koronararterien werden Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen gehemmt (MarxundMarks, 2001). Hinsichtlich der antirestenotischen Effektivität haben sich limus-eluting stents (Sirolimus und seine Analoga Everolimus, Zotarolimus und Biolimus) gegenüber Paclitaxel-

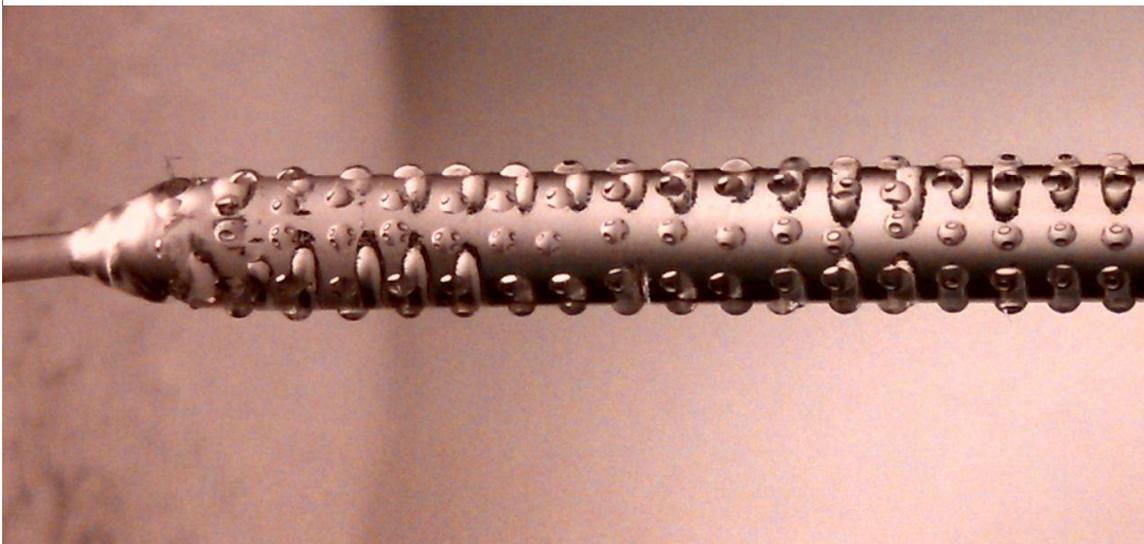
eluting stents (PES) in zahlreichen Studien deutlich überlegen gezeigt und gelten daher als Goldstandard in der Stenttherapie (Nikolsky 2009; Stone 2009; Siontis 2015). Es kann vermutet werden, dass sich mit Sirolimus-eluting Ballons (SEB) bessere Resultate erzielen lassen als mit Paclitaxel-eluting Ballons (PEB) (Wessely 2007).

Aufgrund der chemischen Eigenschaften von Sirolimus, wie beispielsweise die geringe Lipophilie, ergibt sich neben einer ungünstigen Freisetzungskinetik auch eine schlechte Geweberetention, welche für eine verzögerte Wirksamkeit nötig ist. Durch kreative Technologien wie enkapsulierte Sirolimuspartikel oder Mikroporus-Ballons (siehe auch 1.3.3) wurden diese Probleme umgangen. Im Jahr 2019 waren mit dem MAGICTOUCH und dem Virtue®-Ballon zwei SEB kommerziell erhältlich.

Nachdem im Tiermodell die Wirksamkeit von limus-eluting balloons gezeigt werden konnte, wurden mit der SABRE-Machbarkeitsstudie erstmals klinische und angiographische Resultate erreicht, die mit den aktuell empfohlenen Therapiestrategien vergleichbar sind (Cremers 2012; Granada 2016; Verheye 2017).

Der Virtue® SEB ist der erste Ballonkatheter seiner Art. Es handelt sich um einen

Abbildung 3. Virtue® Sirolimus-eluting Balloon



Der Virtue®-Ballonkatheter ist hier zur besseren Darstellung der Mikroporen mit Wasser gefüllt (Verheye 2017).

patentierten Ballon mit Mikroporen, durch die das Medikament direkt ohne

Beschichtung in die Läsion appliziert werden kann. Aufgrund des nur gering lipophilen Charakters von Sirolimus ist mit der Technologie von PEB keine vergleichbare Freisetzungskinetik zu erzeugen (wenig Freisetzung und verkürzte Gewebepersistenz), sodass neue Technologien wie diese nötig waren, um SEB anwenden zu können. Des Weiteren kann durch die schnelle und direkte Freisetzung das Risiko embolischer Ablösungen bei Balloninflation minimiert werden und der wash-off auf dem Weg zur Zielläsion reduziert werden. Dabei wird mithilfe von bioresorbierbaren Sirolimus-Nanopartikeln eine für 30 Tage therapeutisch wirksame Dosis Sirolimus appliziert (BioMed, 2018). Hierbei ist die Freisetzungskinetik mit der von DES vergleichbar (Granada 2016).

Die derzeit im klinischen Alltag eingesetzten DCB sind mit Paclitaxel beschichtet, wobei noch immer Sicherheitsbedenken bei der Anwendung bestehen und Paclitaxel-freisetzende Stents nicht mehr verwendet werden (Xi 2019). Daher ist die Weiterentwicklung von Sirolimus-basierten DCB nötig (Sato 2019). Allerdings darf nicht außer Acht gelassen werden, dass zunächst eine sorgfältige Testung im Rahmen von randomisiert kontrollierten Studien stattfinden muss. Insbesondere besteht der Bedarf an direkten, randomisiert kontrollierten Vergleichsstudien von PEB vs. SEB.

1.3.5 Limitationen der Therapie mit Drug-eluting Balloons

Bei der Therapie mit DEB sind folgende Limitationen zu beachten: Erstens, es kommt nach DEB-Angioplastie aufgrund von nicht zufriedenstellenden angiographischen Ergebnissen oder flusslimitierenden Dissektionen in drei bis 28 Prozent der Fälle zum Bailout-Stenting, d.h. eine Stent-Implantation wird nach der Anwendung von DEB notwendig (Latib 2012; Calé 2013; Mok 2017).

Zweitens, bei DEB kann man – wie bei DES auch – nicht von einem „Klasseneffekt“ ausgehen. Die Ballonkatheter unterscheiden sich teils stark hinsichtlich ihrer Beschichtungstechnik, dem Material, der Dosierung oder den verwendeten Trägersubstanzen und sind damit auch ungleich effektiv und sicher. Es gibt bisher nur wenige randomisierte Vergleichsstudien von verschiedenen DEB, zudem sind diese oftmals durch eine geringe Fallzahl limitiert (Authors/Task Force 2014; Bukka 2017).

Drittens, die klinischen Daten zu DEB aus randomisiert kontrollierten Studien sind limitiert und mit der Datenlage zu DES nicht vergleichbar (Cassese und Kastrati, 2012).

Viertens, es wurde bereits über lokale Nebenwirkungen wie vaskuläre Dysfunktion oder Endorganschäden durch zytotoxische Effekte der antiproliferativen Substanzen und Mikroembolien berichtet (Nakamura 2011; Young 2013; Ikenaga 2015). Außerdem besteht aufgrund der produktspezifischen Freisetzungskinetik und dem prozedurbedingten wash-off eine große interprozedurale Variabilität bezüglich der tatsächlich applizierten Medikamentendosis (Bukka 2017).

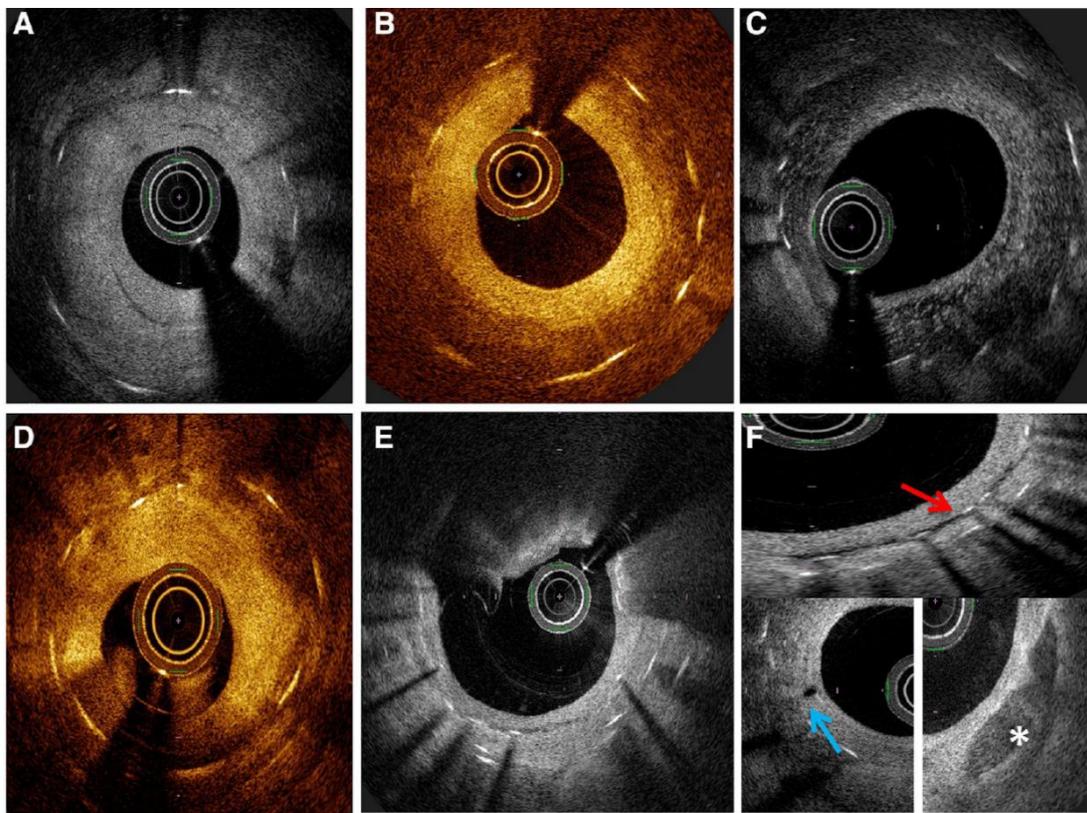
Nicht zuletzt sind die Limitationen des DEB auch durch die zuvor beschriebene Pharmakokinetik der verwendeten Substanzen und die allgemeinen Limitationen der PTCA definiert.

1.4 Intrakoronare Bildgebung

Die Koronarangiographie kann heute mittels intrakoronarer Bildgebung ergänzt und unterstützt werden. Es stehen intravaskulärer Ultraschall (IVUS) und neuerdings auch die optische Kohärenztomografie (OCT) für die intrakoronare Anwendung zur Verfügung. Die OCT ist ein dem Ultraschall verwandtes, bildgebendes Verfahren, mit dem Unterschied, dass Infrarotlicht genutzt wird. Abhängig von der Gewebeimpedanz kann die Rückstreuung (engl. backscatter) des Infrarotlichts gemessen und in Bildern dargestellt werden. Mit der OCT-Technologie lässt sich eine im Vergleich zu IVUS (150-200µm) zehnfach bessere Auflösung von etwa 10-20µm erreichen. Mit Infrarotlicht ist jedoch eine vergleichsweise geringere Eindringtiefe von 1-2 mm zu erreichen (Tearney 2012). Somit können Bildinformationen auf nahezu zellulärer Ebene gewonnen werden, weshalb oftmals auch von „virtueller Histologie“ die Rede ist. Die OCT-Bildgebung ermöglicht die detaillierte Darstellung sowohl von Gefäßwänden als auch von implantierten Stents sowie von der Interaktion zwischen den beiden Strukturen. Anwendung findet die OCT vor allem zur Klärung der Ursache bei Versagen der Stenttherapie (ISR, Stentthrombose oder -fraktur) und beim akuten Koronarsyndrom (ACS) sowie zur Planung komplexer Interventionen und Beurteilung des Interventionserfolgs (Raber 2018).

Mittels OCT kann bei der Beurteilung von ISR zwischen neointimaler Hyperplasie und Neoatherosklerose (NA) als hauptverantwortlicher pathophysiologischer Mechanismus differenziert werden. In OCT-Bildgebungsstudien mit histopathologischer Aufarbeitung zeigt die NIH typischerweise ein geschichtetes Muster mit homogenem Backscatter, wohingegen neoatherosklerotische Veränderungen hauptsächlich durch einen heterogenen Backscatter mit fleckförmigen Signalabschwächungen charakterisiert wurden (Kufner 2017).

Abbildung 4. OCT-Befunde von In-Stent Restenosen innerhalb von Drug-eluting stents der zweiten Generation



OCT-Befunde von In-Stent-Neoatherosklerose und Neointima im Bereich des minimalen Lumendiameters. a) Homogene Intima b-d) heterogene Intima b) geschichtetes Muster mit konzentrischen Gewebsschichten c) Gesprenkeltes Muster d) Lückenhaftes Muster e) Lipidreiche Intima (Neoatherosklerose) mit Makrophagenakkumulation in der Neointima f) Neointima mit Mikrogefäßen (blauer Pfeil), Kalzifizierungen (Sternchen) und hypointense Bereiche um die Stentstreben herum (roter Pfeil) (Sabbah 2017).

In aktuellen Studien wurde festgestellt, dass die Morphologie von DES-ISR signifikant vom Alter der Restenose abhängig ist. Eine Einteilung in frühe ISR (Aufreten ≤ 365 Tage nach Stentimplantation) und späte ISR (Auftreten >365

Tage nach Stentimplantation) hat sich hierbei etabliert. In den frühen ISR wurde vorwiegend Hyperproliferation von glatten Muskelzellen im Sinne einer NIH festgestellt. Die späten ISR hingegen stellen sich in zahlreichen Studien konsistent mit dem Bild von heterogener Neointima, in der sich Schaumzellen, neointimale Kalzifizierungen, Fibroatherome mit dünner Kappe sowie Plaques mit und ohne nekrotischem Kern nachweisen lassen, dar (Jinnouchi 2017; Liu 2017; Song 2017). Eine OCT-Analyse mit 46 Patienten von Sabbah et al. konnte jedoch keine signifikanten morphologischen Unterschiede zwischen frühen und späten ISR belegen (Sabbah 2017). Insgesamt betrachtet gibt es noch wenige Daten über die genaue Korrelation von OCT-Bildern und dem histopathologischen Befund. Nichtsdestotrotz besteht die Hoffnung mithilfe von moderner Bildgebung bereits in vivo Aufschluss über pathophysiologische Prozesse zu erlangen, um die Patienten einer entsprechenden Therapie zuführen zu können (Kufner 2017). Die OCT bietet die Möglichkeit die Therapie von ISR in Zukunft weiter zu optimieren und patienten- und läsionsadaptiert zu gestalten. Ungeklärt ist jedoch welche klinischen Implikationen aus den bildmorphologischen Befunden gezogen werden können.

2. Zielsetzung der Arbeit

Es ist nicht bekannt, welchen Einfluss das Alter einer Restenose nach Koronarintervention mit Implantation eines drug-eluting stent auf das klinische Outcome und den Therapieerfolg der Restenosebehandlung mittels drug-eluting balloon (DEB) hat.

Ziel dieser retrospektiven Analyse der ISAR-DESIRE 3 und 4 Studien ist es zu untersuchen, ob das Alter einer ISR (frühes Auftreten ≤ 365 Tage vs. spätes Auftreten > 365 Tage) einen Einfluss auf die klinischen Ergebnisse zwölf Monate nach der Therapie mit DEB hat.

3. Methodik

3.1 Studiendesign und -population

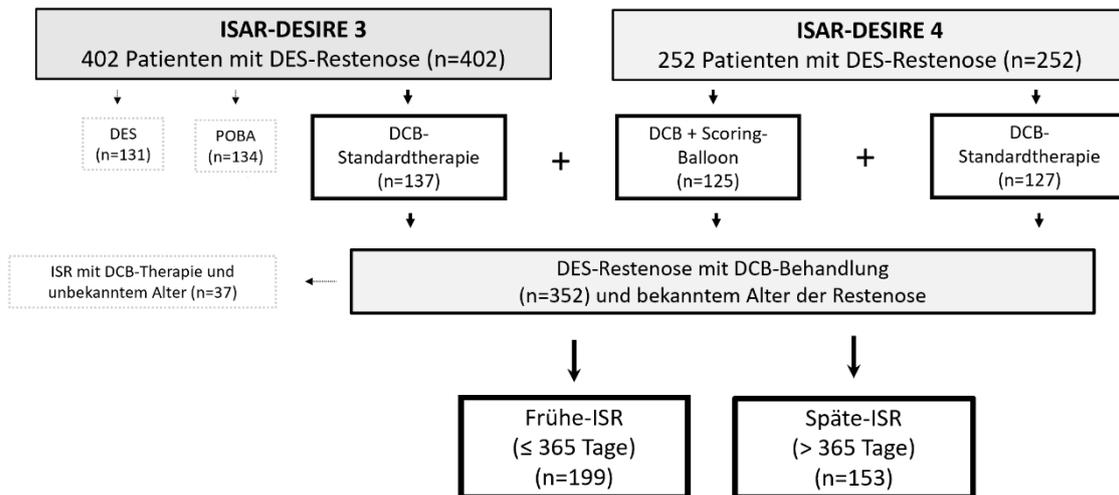
Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine gepoolte, retrospektive Analyse von Behandlungsergebnissen nach DCB-Therapie bei Patienten mit DES-ISR in Abhängigkeit vom Alter der Restenosen. Die Patienten wurden im Rahmen der randomisiert kontrollierten Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Optimizing Treatment of Drug Eluting Stent In-Stent Restenosis (ISAR-DESIRE) 3 und 4 Studien behandelt (Byrne 2013; Kufner 2017).

Bei den beiden ISAR-DESIRE Studien handelt es sich um prospektive, multizentrische, randomisiert kontrollierte Studien mit identischen Ein- und Ausschlusskriterien, welche im Detail in den Originalpublikationen beschrieben sind [41, 83]. Kurz zusammengefasst wurden volljährige Patienten mit klinischen Symptomen oder dem Nachweis einer Myokardischämie bei Bestehen einer Restenose von mindestens 50 Prozent in einem DES („limus“-eluting) und einer nach Aufklärung unterschriebenen Einverständniserklärung eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit: Zielläsionen im linken Hauptstamm oder einem Koronarbypass; Präsentation als ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) in den vergangenen 48 Stunden; kardiogenem Schock; schwerer Niereninsuffizienz; aktiven Malignomen; Lebenserwartung unter einem Jahr; Kontraindikationen für oder Allergien gegen antithrombozytäre Therapie, Paclitaxel oder Edelstahl sowie mit bestehender Schwangerschaft.

Im Rahmen der beiden Studien ISAR-DESIRE 3 (n=402) und 4 (n=252) wurden 654 Patienten mit klinisch signifikanter DES-Restenose randomisiert und entweder mittels Ballonangioplastie, erneuter DES-Implantation oder mittels DEB (\pm Scoring-Ballon bei DESIRE 4) behandelt. Die aktuelle Analyse untersucht das klinische Outcome von Patienten mit DES-ISR, die mittels DCB behandelt wurden, sodass die Behandlungsgruppen POBA (n=134) und DES (n=131) aus ISAR-DESIRE 3 nicht berücksichtigt werden konnten: Für insgesamt 352 von 389 Patienten mit einer DES-ISR, die mittels DCB behandelt wurde, konnte das Alter der Restenose zweifelsfrei ermittelt werden (vgl. Abbildung 5). Hierfür mussten sämtliche Unterlagen (Arztbrief, Herzkatheterbefund und -film) für die primäre Stentimplantation vorliegen. Es erfolgte eine Einteilung in frühe In-Stent-

Restenosen (Auftreten ≤ 365 Tage nach Stentimplantation) (n=199) und späte In-Stent Restenosen (> 365 Tage nach Stentimplantation) (n=153) (Koch 2019).

Abbildung 5. Studiendesign



Studiendesign der Analyse. DES= drug-eluting stent, POBA= plain-old balloon angioplasty; DCB = drug-coated balloon; ISR = In-stent Restenose

Alle Patienten wurde sowohl nach 30 Tagen (+/- 7 Tage) als auch nach einem Jahr (+/- 30 Tage) durch die Patientennachsorge via Telefongespräch oder schriftlichem Fragebogen zum ihrem aktuellen Gesundheitszustand befragt. Dabei wurde explizit nach dem Auftreten von relevanten, kardialen Komplikationen wie zum Beispiel Revaskularisationsmaßnahmen (PCI, Bypass-Operation), Myokardinfarkt, Tod, Hospitalisierung und Blutungsereignissen gefragt. Symptomatische Patienten (Dyspnoe, Angina Pectoris) wurden zur klinischen Untersuchung einbestellt und gegebenenfalls einer angiographischen Kontrolle zugeführt. Sechs bis acht Monate nach der Index-PCI (=Behandlung der ISR) wurde eine elektive Verlaufs-Koronarangiographie durchgeführt. Die gewonnenen angiographischen Daten wurden von verblindeten Mitarbeitern des Labors für quantitative Koronarangiographie (QCA) des ISAResearch Centers (Deutsches Herzzentrum München, Deutschland) ausgewertet.

Die Studien wurden in Einklang mit der Deklaration von Helsinki und der „International Conference on Harmonization Good Medical Practices“ durchgeführt. Eine Zustimmung zu den Studienprotokollen lag von allen Ethikkommissionen der jeweiligen Studienzentren vor.

3.2 Randomisierung

Im Rahmen der beiden Studien ISAR-DESIRE 3¹⁾ und 4¹⁾ wurden Patienten an folgenden deutschen Zentren rekrutiert und randomisiert: Deutsches Herzzentrum München^{1) 1)}; 1. Medizinische Klinik am Klinikum Rechts der Isar (München)^{1) 1)}; Universitäts-Herzzentrum (Freiburg – Bad Krozingen) ¹⁾; Herzzentrum der Segeberger-Kliniken (Bad Segeberg)¹⁾ und Krankenhaus Landshut-Achdorf, Medizinische Klinik I (Landshut)¹⁾. Die Randomisierung erfolgte jeweils erst nachdem die Entscheidung zur PCI getroffen wurde und die Zielläsion mit dem Führungsdraht passiert wurde. Sofern sämtliche Einschluss- bzw. keine Ausschlusskriterien erfüllt waren, erfolgte die Zuteilung zur Behandlungsgruppe 1:1(:1) mithilfe von verschlossenen, undurchsichtigen Briefumschlägen. Dementsprechend waren weder die durchführenden Operateure noch die behandelten Patienten verblindet. Die Adjudizierung sämtlicher Ereignisse wurde von einem unabhängigen und verblindeten Komitee durchgeführt. Außerdem wurden die Koronarangiogramme von verblindeten Operateuren analysiert (Byrne 2013; Kufner 2017).

3.3 Verwendete Medizinprodukte

Die Patienten wurden in der Studie „ISAR-DESIRE 3“ mit dem Paclitaxcel-freisetzenden (3µg/mm²) Ballon **SeQuant® Please** von der Firma B. Braun (Melsungen, Deutschland) behandelt. In der ISAR-DESIRE 4 Studie wurde der Paclitaxcel-freisetzende Ballon **Pantera Lux** (3µg/mm²) von der Firma Biotronik (Bülach, Schweiz) verwendet und bei 125 Patienten zusätzlich zur DEB-Therapie mit dem Scoring-Ballonkatheter **AngioSculpt** (Spectranetics, Colorado Springs, Colorado, USA) eine Vorbehandlung der Läsion durchgeführt (Byrne 2013; Kufner 2017). Scoring-Ballons zeichnen sich durch helikal angeordnete Nitinol-Elemente aus mit denen ein größerer akuter Lumengewinn erreicht werden kann, sodass die Läsion optimal für eine PCI präpariert ist (de Ribamar Costa 2007; Spectranetics, 2018).

Der Zeitpunkt der Randomisierung entsprach dem Zeitpunkt „Null“ und der Index-PCI. Vor der Intervention wurde jedem Patienten eine orale Aufsättigungsdosis mit einem ADP-Rezeptor-Antagonisten verabreicht. Während der Intervention wurden die Patienten mit intravenösem Aspirin und Heparin sowie nach Entscheidung des Operateurs mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

oder Bivalirudin behandelt. Nach der Intervention erhielten alle Patienten unabhängig ihrer zugeteilten Behandlungsgruppe auf unbestimmte Zeit 200mg (ISAR-DESIRE 3) bzw. 100mg (ISAR-DESIRE 4) Aspirin täglich und einen oralen ADP-Rezeptor-Antagonisten für mindestens sechs Monate. Die weitere kardiologische Medikation (zum Beispiel ACE-Hemmer, β -Blocker) wurde gemäß den Verordnungen des behandelnden Arztes weitergegeben. Die Patienten wurden nach Randomisierung für mindestens 48 Stunden stationär im Krankenhaus behandelt, wobei am ersten Tag alle 8 Stunden, danach täglich einmal eine laborchemische Kontrolle der kardialen Biomarker (CK, CK-MB und Troponin T) erfolgte. Außerdem wurde täglich ein EKG aufgezeichnet (Byrne 2013; Kufner 2017).

3.4 Studienendpunkte und -definitionen

Für diese Analyse wurde ein klinischer, primärer Endpunkt gewählt: die kumulative Inzidenz von **Major adverse cardiac event** (MACE), ein kombinierter Endpunkt bestehend aus Zielläsion-Revaskularisation (TLR), Myokardinfarkt (MI) und Tod nach zwölf Monaten (Koch 2019). Die sekundären Endpunkte umfassten das Auftreten von Tod, kardialem Tod, MI, TLR sowie Thrombose der Zielläsion nach zwölf Monaten. In den beiden ISAR-DESIRE Studien wurde mit der In-Segment Diameterstenose nach sechs bis acht Monaten ein angiographischer primärer Endpunkt gewählt. Der **In-Segmentbereich** war dabei definiert als die mit dem Ballon behandelte Fläche einschließlich fünf Millimetern (mm) proximal und distal davon und entspricht der Zielläsion (Byrne 2013; Kufner 2017).

Tabelle 3. Studienendpunkte

Primärer Endpunkt	Sekundärer Endpunkt
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kombinierte Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt und Zielläsion-Revaskularisation (MACE) nach 12 Monaten 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tod ▪ Kardialer Tod ▪ Myokardinfarkt ▪ Zielläsion-Revaskularisation ▪ Zielläsion-Thrombose ...nach 12 Monaten

Die folgenden Definitionen für die klinischen Endpunkte und Ereignisse wurden in beiden ISAR-DESIRE Studien angewandt und bereits in anderen Studien des ISARResearch-Zentrums vorbeschrieben (Byrne 2009).

Die **Zielläsion-Revaskularisation (TLR)** umfasst revaskularisierende Maßnahmen (PCI oder Bypass-Operation) aufgrund einer erneuten Verengung des Gefäßlumens von mindestens 50 Prozent oder objektivierbaren Symptomen einer myokardialen Ischämie in der Nachsorgeuntersuchung.

Als **kardialer Tod** wurden Todesfälle aufgrund von folgenden Ursachen klassifiziert: akuter MI; Myokardperforation; Perikardtamponade; Arrhythmie oder Reizleitungsstörungen; Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention oder durch die Prozedur bedingt; Komplikationen der Prozedur wie Blutung, Gefäßverletzung, Transfusionsreaktion oder Bypassoperation; oder Todesfälle bei dem eine kardiale Ursache nicht ausgeschlossen werden konnte.

Das **Akute Koronarsyndrom (ACS)** umfasste die instabile Angina Pectoris (AP), den Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und den ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI). Instabil galt dabei jegliche Erstmanifestation einer AP sowie jede AP mit infarkttypischen Symptomen (Dauer >20 Minuten; zunehmende AP; Ruhe-AP bzw. bei geringster Belastung auftretende AP). Für das Vorliegen eines **NSTEMI** wurden neben der instabilen AP auch laborchemische Marker (positives Troponin T) gefordert. Als **NSTE-ACS (Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung)** werden instabile AP und NSTEMI zusammengefasst.

Bei zusätzlichen, signifikanten ST-Hebungen ($\geq 0.1\text{mV}$ in mind. 2 benachbarten Extremitätenableitungen oder $\geq 0.2\text{mV}$ in mind. 2 benachbarten Brustwandableitungen) im EKG oder einem neu aufgetretenen Linksschenkelblock im EKG lag ein **STEMI** vor.

Ein durch die Prozedur bedingter Myokardinfarkt war definiert als ein Anstieg der

- CK-MB (oder CK) (Creatinkinase-(muscle-brain type)) auf mindestens das Dreifache des Normwerts
- oder um mindestens 50 Prozent über dem höchsten gemessenen Wert vor der PCI

- oder als Entwicklung von neu aufgetretenen, infarkttypischen EKG-Veränderungen mit zweimalig über der Norm gemessener CK-MB (oder CK) bei Patienten, die im Rahmen einer PCI, bei stabiler AP oder NSTEMI, aufgetreten sind.

Bei Patienten mit NSTEMI und erhöhten Werten der CK-MB (oder CK) vor der Intervention, wurden

- erneut aufgetretene und mindestens 30 Minuten anhaltende Brustschmerzen mit infarkttypischen EKG-Veränderungen
- oder einem Anstieg der CK-MB (oder CK) um mehr als 50 Prozent mindestens acht bis zwölf Stunden nach der PCI

als prozedurbedingter Myokardinfarkt gewertet.

Die Adjudizierung von **Thrombosen der Zielläsion** erfolgte gemäß den Kriterien des Academic Research Consortium für Stentthrombosen (Cutlip 2007).

Die **In-Stent-Restenose** wurde hier durch eine erneute Lumeneinengung in einem nativen Koronargefäß von mindestens 50 Prozent innerhalb des Stentbereichs, einschließlich jeweils noch fünf Millimeter am proximalen und distalen Rand, definiert.

- Frühe ISR: Als früh galt eine ISR, sofern sie innerhalb von 365 Tagen (ein Jahr) nach Implantation des Stents aufgetreten ist.
- Späte ISR: Als spät galt eine ISR, sofern sie nach mehr als 365 Tagen (ein Jahr) nach Implantation des Stents aufgetreten ist.

3.5 Statistische Auswertung

Bei dieser Analyse handelt es sich um eine gepoolte Analyse der ISAR-DESIRE 3 und 4 Studien (Koch 2019).

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwerte (\pm Standardabweichung) angegeben. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden für diese Daten mittels Varianzanalysen auf Signifikanz überprüft. Die kategorialen Variablen werden sowohl in absoluten (Anzahl) und relativen (prozentualer Anteil) Zahlen dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden hierfür mithilfe des Chi-Quadrat-Tests (X^2 -Test) oder bei erwarteten Werten kleiner fünf mit dem Fisher-Exakt-Test ermittelt.

Das Überleben wurde mit den Methoden nach Kaplan-Meier analysiert und die Hazard ratio (HR) mit dem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) wurden mit der Cox-Regressionsanalyse berechnet. Die Proportional-Hazard Annahme wurde mit der Methode von Grambsch und Therneau überprüft und mit der Cox-Regressionsanalyse für sämtliche Patienten durchgeführt (Grambsch und Therneau, 1994).

Es handelt sich hierbei um eine Intention-to-treat-Analyse, sodass bei der statistischen Auswertung der primären und sekundären Endpunkte alle im Rahmen der Studien randomisierten Patienten berücksichtigt wurden.

P-Werte für Interaktion wurden berechnet indem eine Interaktionsbeziehung zwischen Studiengruppe und der subgruppendifinierenden Variable (Sequent® Please und Pantera Lux) eingefügt wurde.

Als Statistik-Software wurde R 3.5.1 Statistical Package (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Basischarakteristika

In dieser gepoolten Analyse wurde das klinische Outcome von 352 Patienten mit DES-ISR, die mittels DEB behandelt wurden, untersucht. Es erfolgte eine Einteilung in frühe In-Stent-Restenosen (frühe ISR: Auftreten \leq 365 Tage nach Stentimplantation) (n=199) und späte In-Stent-Restenosen (späte-ISR: $>$ 365 Tage nach Stentimplantation) (n=153) (Koch 2019). Die klinischen Basischarakteristika der Patienten waren mit zwei Ausnahmen zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (vgl. Tabelle 4):

Tabelle 4. Klinische Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Randomisierung

	Frühe ISR	Späte ISR	p-Wert
	n= 199	n= 153	
Alter (Jahre)	69.5 \pm 10.4	68.4 \pm 9.8	0.32
Weibliches Geschlecht	35 (17.6)	26(17.0)	0.88
Diabetes mellitus	95 (47.7)	56 (36.6)	0.04
Arterielle Hypertonie	133 (66.8)	100 (65.4)	0.77
Hypercholesterinämie	166 (83.4)	123 (80.4)	0.46
Raucher (aktiv)	35 (17.6)	21 (13.7)	0.33
Vorheriger Myokardinfarkt	90 (45.2)	76 (49.7)	0.41
Vorherige Bypass-Operation	33 (16.6)	15 (9.8)	0.07
Mehrfäßerkrankung	182 (91.5)	134 (87.6)	0.23
Klinische Präsentation			
...als NSTEMI-ACS	32 (16.1)	51 (33.3)	<0.01
Ejektionsfraktion †	53.5 \pm 10.5	52.8 \pm 10.8	0.58

Die Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung oder als Anzahl (Prozentangabe) dargestellt. † Daten sind für 260 Patienten (73.9%) verfügbar. NSTEMI-ACS = Acute coronary syndrome without ST-segment elevation (Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung).

Die klinische Präsentation zum Zeitpunkt der Index-PCI unterschied sich signifikant zwischen frühen und späten ISR hinsichtlich des Auftretens eines Akuten Koronarsyndroms ohne ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI-ACS). Späte ISR präsentierten sich in 33 Prozent der Fälle mit einem NSTEMI-ACS, frühe ISR hingegen nur in 16 Prozent der Fälle. Zudem zeigte sich bei Patienten mit früh aufgetretener ISR eine signifikant höhere Prävalenz für Diabetes mellitus (47.7% vs. 36.6%, $p=0.04$).

Nach der Index-Prozedur vergingen durchschnittlich 208 ± 51.3 Tage bis zum Auftreten von frühen ISR, bei den späten ISR waren es Mittel 1086 ± 828 Tage. Hinsichtlich der Basischarakteristika der Zielläsionen und -gefäße wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen frühen und späten ISR festgestellt. Betrachtet man die akuten angiographischen Ergebnisse, so zeigt sich eine vergleichsweise geringere Diameterstenose von 20.3 ± 8.9 Prozent ($p=0.04$) bei Patienten mit früher ISR. Bei späten ISR wurde nur eine durchschnittliche Diameterstenose von 22.3 ± 9.7 Prozent erreicht (vgl. Tabelle 5).

Es wurden ausschließlich Patienten mit einer DES-ISR in einem „-limus“-eluting Stent eingeschlossen, wobei sich ein signifikanter Unterschied für die Verteilung der verschiedenen „-limus“-Analoge zeigte ($p=0.04$). Mehr als die Hälfte aller Patienten hatten eine ISR in einem Everolimus-eluting Stent und etwa ein Viertel in einem Sirolimus-eluting Stent. Auf Biolimus- und Zotarolimus-eluting Stents fielen jeweils nur circa zehn Prozent.

Tabelle 5. Basischarakteristika der Zielläsionen und -gefäße sowie der Index-Prozedur

	Frühe ISR n= 199	Späte ISR n= 153	p-Wert
Zeit bis Auftreten ISR (Tage)	208 ± 51.3	1086 ± 828.4	<0.01
Zielgefäß			0.22
LAD	66 (33.2)	62 (41.8)	
LCx	67 (33.7)	42 (27.5)	
RCA	66 (33.2)	47 (30.7)	

Index-Stent-Typ			0.04
Biolimus-eluting*	24 (12.1)	9 (5.9)	
Everolimus-eluting**	107 (53.8)	75 (49.0)	
Sirolimus-eluting***	46 (23.1)	54 (35.3)	
Zotarolimus-eluting****	22 (11.1)	15 (9.8)	
Morphologie der Restenose			0.06
Fokal	124 (62.3)	100 (65.4)	
Multifokal	26 (13.1)	8 (5.2)	
Diffus	44 (22.1)	43 (28.1)	
Okklusiv	5 (2.5)	2 (1.3)	
Bifurkation	57 (28.6)	39 (25.7)	0.53
Ostium	55 (27.6)	40 (26.3)	0.78
Gefäßdurchmesser (mm)	2.88±0.50	2.87±0.50	0.67
Diameterstenose, prä (%)	66.1±13.3	65.5±15.0	0.70
MLD, prä (mm)	0.97±0.41	0.99±0.46	0.71
Ballondurchmesser (mm)	3.12±0.48	3.12±0.47	0.81
Max. Ballondruck (atm)	14.2±3.9	13.8±3.8	0.38
MLD, post (mm)‡	2.33±0.42	2.27±0.43	0.19
Diameterstenose, post (%)‡	20.3±8.9	22.3±9.7	0.04

Die Daten sind als Mittelwerte±Standardabweichung oder als Anzahl (Prozentangabe) dargestellt. LAD = left anterior descending (Arteria coronaria sinistra); LCx = left circumflex artery (Ramus circumflexus); RCA = right coronary artery (arteria coronaria dexter); MLD = Minimaler Lumendiameter; prä = vor Intervention; post = nach Intervention; *biolimus-eluting stents= Biomatrix, Nobori; **everolimus-eluting stents= Promus, Xience; ***sirolimus-eluting stents= Cypher, Orsiro, polymer-free sirolimus-eluting stent (Mehilli 2006), biodegradable polymer sirolimus-eluting stent (Byrne 2009), probucol- and sirolimus-eluting stent (Dual-DES) (Massberg 2011), ****zotarolimus-eluting stents= Endeavor, Resolute.

4.2 Ergebnisse nach 12 Monaten

Das klinische 12-Monats-Follow-Up war bis auf zwei Patienten in jeder Gruppe vollständig (98.9%). In Tabelle 6 ist das Auftreten sämtlicher Endpunkte nach 12 Monaten, getrennt nach frühen und späten ISR, aufgelistet.

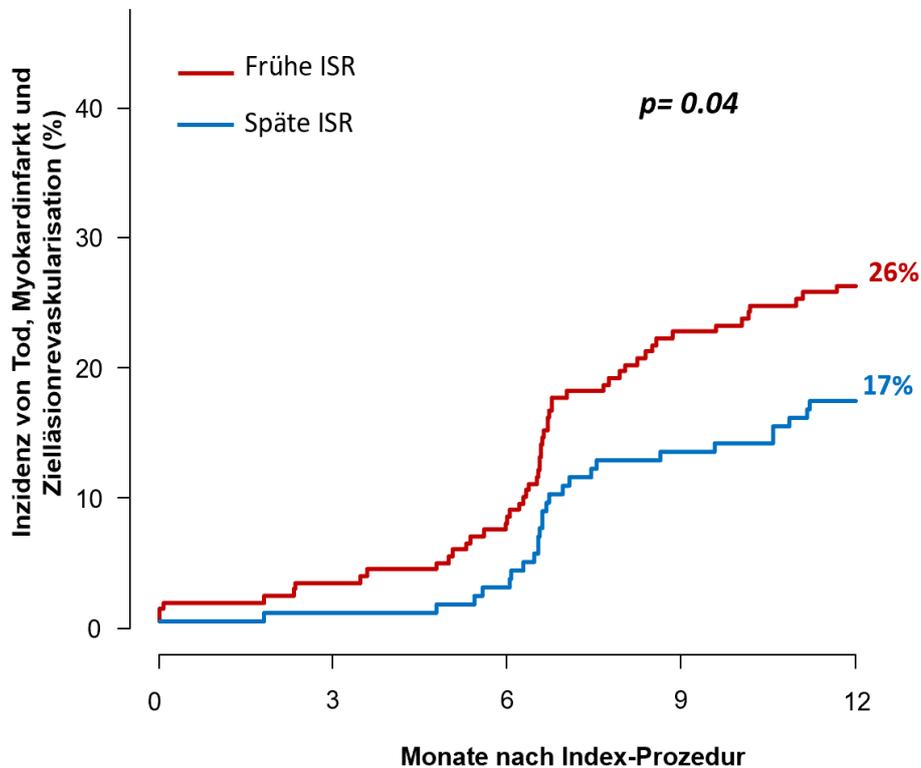
Tabelle 6. Klinisches Outcome 12 Monate nach Therapie mit Medikamenten-freisetzendem Ballon bei Patienten mit frühen und späten In-Stent Restenosen.

	Frühe ISR	Späte ISR	p-Wert
MACE	51(25.9)	26(17.0)	0.04
Tod	5(2.5)	1(0.7)	0.21
Myokardinfarkt (MI)	6(3.0)	2(1.3)	0.29
Zielläsion-Revaskularisation (TLR)	47(24.0)	24(15.7)	0.56
Tod oder Myokardinfarkt	11(5.6)	3(2.0)	0.10
Kardialer Tod	3(1.5)	0(0.0)	0.82
Kardialer Tod oder Myokardinfarkt	9(4.6)	2(1.3)	0.10

Die Daten sind als Anzahl (Prozentangaben sind Kaplan-Meier-Schätzer) dargestellt; p-Werte wurden mit dem log-rank Test ermittelt. MACE = major adverse cardiac event (schwerwiegendes kardiales Ereignis) umfasst Tod, MI und TLR.

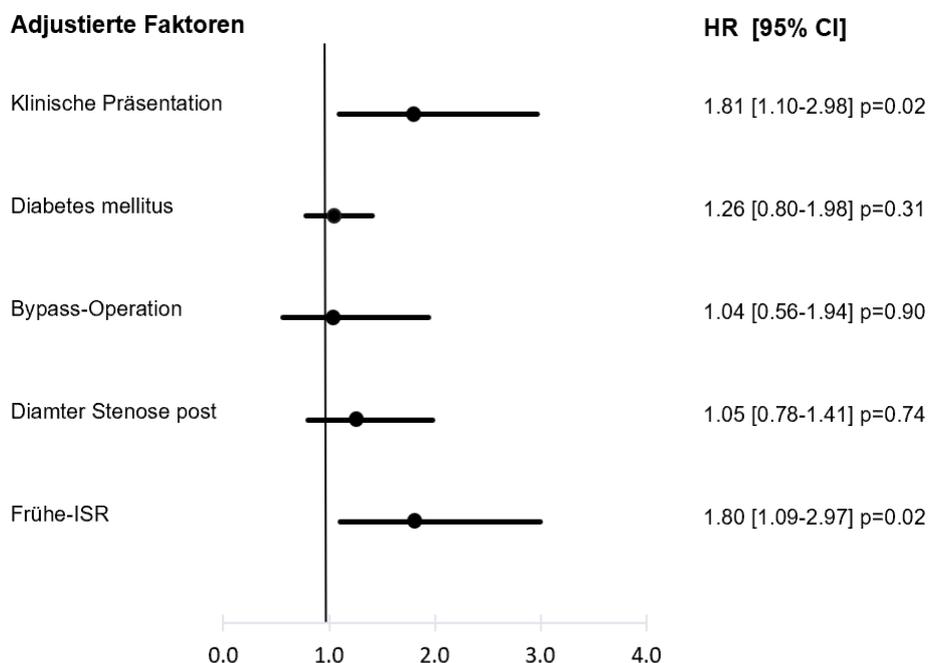
Der primäre Endpunkt, die kombinierte Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt und Zielläsion-Revaskularisation, wurde häufiger in der frühen als in der späten ISR-Gruppe erreicht (51 Patienten mit früher ISR [25.9%] im Vergleich zu 26 Patienten mit später ISR [17.0%], $p=0.04$). Dies zeigt auch die Kaplan-Meier Kurve (Abbildung 6) für den primären Endpunkt MACE nach 12 Monaten.

Abbildung 6. Kaplan-Meier Kurve für das Auftreten von MACE nach 12 Monaten



Aufgrund signifikanter Unterschiede bei den Basischarakteristika wurde eine für die folgenden Faktoren adjustierte, multivariate Analyse durchgeführt: Zeitpunkt des Auftretens der ISR (früh vs. spät), klinische Präsentation bei Index-Prozedur (mit oder ohne NSTEMI-ACS), Diabetes mellitus, Zustand nach Bypass-Operation und angiographische Diameter-Stenose nach DEB-Therapie. Für Patienten mit früh aufgetretener ISR (Hazard ratio=1.8, [95% CI = 1.09-2.97], $p=0.02$) und klinischer Präsentation mit NSTEMI-ACS (Hazard ratio=1.81, [95% CI = 1.10-2.98], $p=0.02$) zeigte sich hierbei ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von MACE. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in Abbildung 7 in einem Forest-Plot dargestellt.

Abbildung 7. Multivariate Analyse



Der primäre Endpunkt (MACE) wurde von Patienten, die sich initial ohne NSTEMI-ACS vorgestellt hatten, in der Gruppe „frühe ISR“ häufiger als in der Gruppe „späte ISR“ (14 Patienten mit früher ISR [22.4%] versus 10 Patienten mit später ISR [15.7%], $p=0.17$) erreicht. Bei Patienten mit einem NSTEMI-ACS zum Zeitpunkt der Index-PCI traten MACE signifikant häufiger in der frühen als in späten ISR-Gruppe auf (37 Patienten mit früher ISR [43.8%] versus 16 Patienten mit später ISR [29.6%], $p=0.02$). Sämtliche Ereignisse sind in Tabelle 7 erfasst. In Grafik 7 sind die Kaplan-Meier Kurven für die Inzidenz des primären Endpunkts und der klinischen Präsentation bei frühen und späten ISR dargestellt.

In einer multivariaten Analyse zeigten sich nur die Faktoren „frühe ISR“ und „klinische Präsentation mit NSTEMI-ACS“ als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von MACE. Dementsprechend hatten Patienten, die sich mit einer frühen ISR als NSTEMI-ACS präsentiert haben, das höchste Risiko (43,8% nach 12 Monaten) für das Auftreten eines schwerwiegenden, kardialen Ereignisses (vgl. Abbildung 8 C).

Tabelle 7. Klinisches Outcome zwölf Monate nach Therapie mit drug-eluting balloon bei Patienten mit frühen und späten In-Stent Restenosen in Bezug auf die klinische Präsentation (mit oder ohne NSTEMI) bei Index-PCI

	Frühe ISR	Späte ISR	p-Wert
Mit NSTEMI	37(43.8)	16(19.6)	0.02
Ohne NSTEMI	14(22.4)	10(15.7)	0.17
p-Wert mit vs. ohne NSTEMI	0.01	0.56	

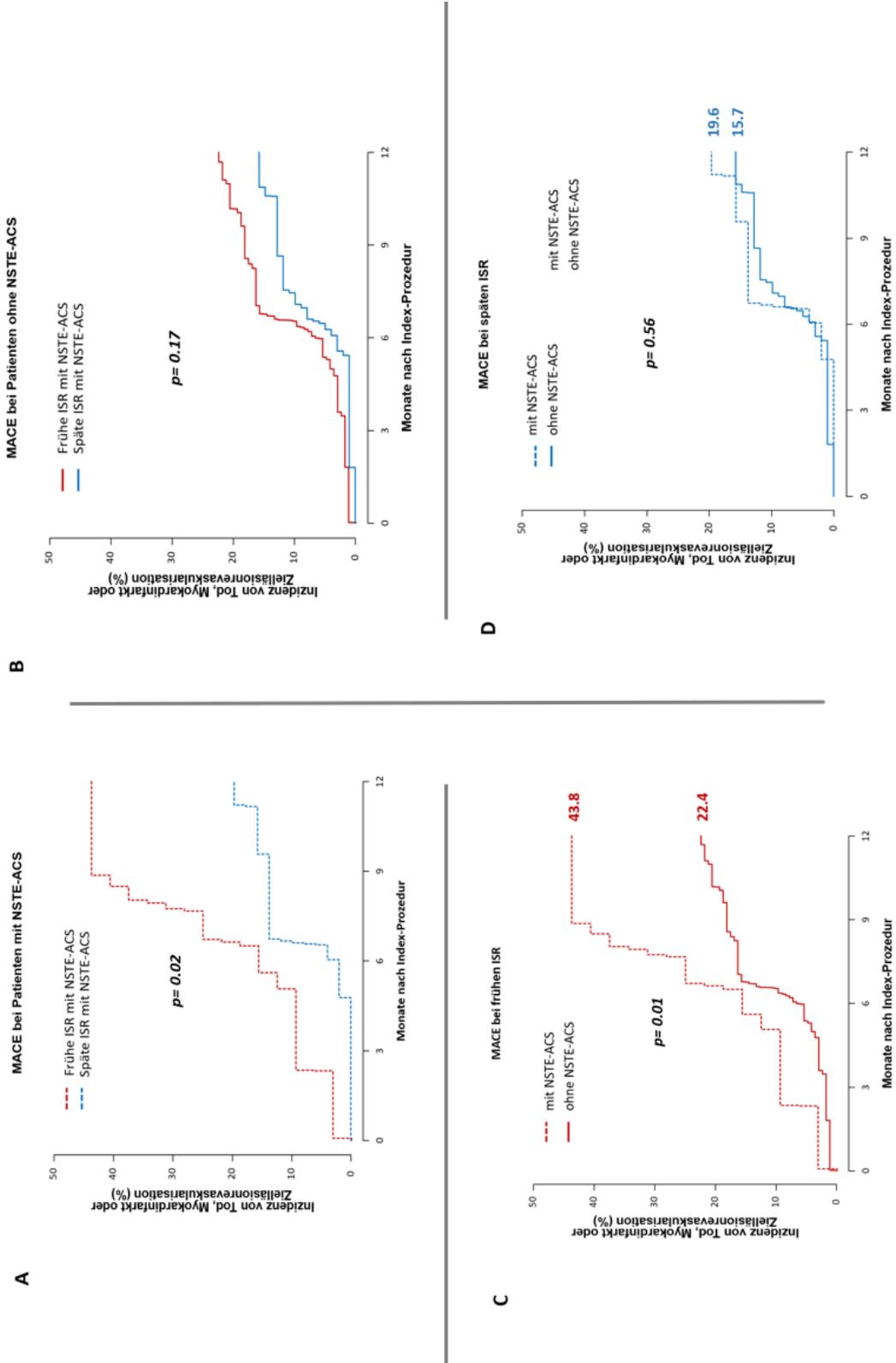
Die Daten sind als Anzahl (Prozentangaben sind Kaplan-Meier-Schätzer) dargestellt; p-Werte wurden mit dem log-rank Test ermittelt. NSTEMI = Acute coronary syndrome without ST-segment elevation (Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung).

Die klinischen Ergebnisse für den primären Endpunkt der ISAR-DESIRE 3 und 4 Studien waren für die verschiedenen angewandten DEB ($p_{\text{Interaktion}} = 0.44$) (SeQuant® Please vs. Pantera Lux) und Präparationsstrategien ($p_{\text{Interaktion}} = 0.49$) (mit und ohne Scoring-Ballon in der ISAR-DESIRE 4 Studie) vergleichbar.

Hinsichtlich der sekundären Endpunkte ergaben sich folgende Ergebnisse: Eine TLR war in der frühen ISR-Gruppe bei insgesamt 24 Prozent der Patienten ($n=47$) erforderlich und damit deutlich, aber nicht signifikant, häufiger als in der späten ISR-Gruppe, wo nur in 15 Prozent der Fälle ($n=24$) eine TLR nötig war ($p=0.56$).

Ein Myokardinfarkt trat bei elf Patienten (3,0%) in der frühen ISR-Gruppe und bei drei Patienten (1,3%) in der späten ISR-Gruppe ($p=0.29$) auf. Insgesamt starben mehr Patienten mit früher ISR als mit später ($n=5$ (2,5%) vs. $n=3$ (1,3%), $p=0.10$). Eine Thrombose der Zielläsion ist nur bei einem Patienten mit früher ISR aufgetreten, bei späteren ISR gab es kein derartiges Ereignis (0,5 % frühe ISR vs. 0.0% späte ISR, $p=0.90$). Die Ereignisraten in der frühen ISR-Gruppe sind für sämtliche erfassten Ereignisse größer als in der späten ISR-Gruppe. Es zeigt sich allerdings für kein Einzelereignis eine Signifikanz, sondern nur für die kumulative Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt und Zielläsion-Revaskularisation ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (frühe ISR 25.9% vs. späte ISR 17.0%, $p=0.04$) (vgl. Abbildung 6).

Abbildung 8. Kaplan-Meier Analyse für Inzidenz von MACE nach 12 Monaten bei Patienten mit früher und später ISR in Abhängigkeit von der klinischen Präsentation (mit NSTEMI-ACS [A], ohne NSTEMI-ACS [B] und bei Patienten mit NSTEMI-ACS in Abhängigkeit vom Alter der ISR (frühe ISR [C], späte ISR [D])).



5. Diskussion

In dieser Analyse wurde das klinische Outcome von Patienten mit früher ISR (Aufreten ≤ 365 Tage nach Stentimplantation) und später ISR (Aufreten > 365 Tage nach Stentimplantation) untersucht, wobei sich für frühe ISR ein - im Vergleich zu späten ISR - ein signifikant erhöhtes Risiko für MACE gezeigt hat. Dieser signifikante Unterschied ergibt sich aus numerisch höheren Ereignisraten für sämtliche klinische Endpunkte der Analyse.

Mithilfe hochauflösender, intrakoronarer Bildgebung wie der optischen Kohärenztomografie (OCT), konnten neue Erkenntnisse über die Beschaffenheit von DES-ISR gewonnen werden. Es wird angenommen, dass es einen spezifischen Ablauf bei der Entwicklung von Restenosen gibt, wobei sich innerhalb von Monaten bis Jahren die morphologischen Charakteristika der DES-ISR verändern (Yonetsu 2012; Habara 2013; Lee 2014; Byrne 2015). In aktuellen OCT-Bildgebungsstudien wurden signifikante, morphologische Unterschiede zwischen frühen (≤ 12 Monate nach DES-Implantation) und späten (> 12 Monate nach DES-Implantation) DES-ISR nachgewiesen (Jinnouchi 2017; Liu 2017; Song 2017; Feng 2018; Lee 2018). Spät aufgetretene DES-ISR waren im OCT-Bild durch heterogene Gewebemuster und signifikant häufigeres Auftreten von Neoatherosklerose gekennzeichnet (Jinnouchi 2017; Song 2017). In der Literatur wird beschrieben, dass bei einer von sechs DES-ISR Neoatherosklerose zu finden ist und dass das Auftreten von Neoatherosklerose unabhängig mit der vergangenen Zeit nach Stentimplantation korreliert (Garcia-Guimaraes 2019). Erwähnenswert ist außerdem das, im Vergleich zu BMS, frühere und häufigere Auftreten von Neoatherosklerose in DES (Nakazawa 2011). Zudem berichten Garcia-Guimaraes et al. von Neoatherosklerose als Hauptmechanismus für die Entwicklung von sehr späten ISR (> 1080 Tage nach Stentimplantation). In dieser Analyse traten späte ISR im Mittel nach 1086 Tage nach Stentimplantation auf. Im Weiteren wird bei der Behandlung von DES-ISR mit Neoatherosklerose über schlechtere akute Behandlungsergebnisse berichtet (Garcia-Guimaraes 2019).

Dies könnte an Fibroatheromen mit dünner, fibröser Kappe (TCFA) liegen, welche in mehr als 20 Prozent der DES-ISR mit Neoatherosklerose gefunden werden (Nakazawa 2011). Hierbei wurde nach DCB-Anwendung das slow- oder no-reflow-Phänomen mit konsekutivem, periprozeduralem Myokardinfarkt

beobachtet. In der vorliegenden Analyse gab es bei spät aufgetretenen ISR keinen periprozeduralen Myokardinfarkt, in der Gruppe der frühen ISR gab es jedoch zwei Ereignisse. Als weitere mögliche Ursache wird in diesem Zusammenhang die schwere Kalzifizierung von neoatherosklerotischen Läsionen genannt, welche nur eine unzureichende Stentexpansion zulässt (Garcia-Guimaraes 2019). Dies stimmt mit den angiographischen Ergebnissen dieser Analyse überein. In der späten ISR-Gruppe wurden signifikant größere Diameterstenosen nach der Intervention gemessen. Allerdings spiegeln sich diese Ergebnisse nicht im klinischen Outcome nach 12 Monaten wider.

Möglicherweise kann dies durch die im Studienprotokoll von ISAR-DESIRE 3 und 4 festgeschriebene, vorsichtige Läsionspräparation mit nicht-konformen (engl. non-compliant) Ballonkathetern oder Scoring-Ballons, erklärt werden. Besteht eine Unterexpansion des implantierten Stents, so kann dies zu schlechteren akuten angiographischen Ergebnissen beitragen. Allerdings können mit intensiver Vordilatation, insbesondere in stark kalzifizierten Läsionen und unterexpandierten Stents, zum Beispiel mit einem Scoring-Ballonkatheter, bessere Langzeitergebnisse erreicht werden (Kufner 2017). Das klinische Outcome - sowohl von frühen als auch von späten ISR – ist jedoch, ungeachtet der Therapiestrategie, in beiden Studien vergleichbar gewesen. Dies gilt sowohl für die unterschiedlichen verwendeten DEB (SeQuent® Please vs. Pantera Lux) und die Läsionsvorbereitung mit oder ohne Scoring-Ballonkatheter. Darüber hinaus zeigen Colleran et al. im Rahmen der ISAR-DESIRE 3 und 4 Studien in einem Vergleich zwischen BTHC- (Butyryl-tri-hexyl-Citrat, Pantera Lux) und Iopromid-basierten DEB (SeQuent® Please) die klinische und angiographische Gleichwertigkeit beider DEB für die Behandlung von DES-ISR (Colleran 2018).

In dieser Analyse haben sich für Patienten mit früher ISR, die mittels DEB behandelt wurden, bessere akute angiographische Ergebnisse gezeigt, jedoch nach zwölf Monaten war die Rate von schwerwiegenden, klinischen Ereignissen im Vergleich zu den Patienten mit späten ISR signifikant höher. Wie eingangs beschrieben, zeigen früh aufgetretene ISR einen homogenen Backscatter im OCT-Bild (Nakazawa 2011). Studien zur Korrelation von OCT-Befunden und Histopathologie haben homogene Neointima als eine an glatten Muskelzellen reiche Neointima charakterisiert (Kufner 2017). Dementsprechend kann als

primärer Entstehungsmechanismus für frühe ISR die neointimale Hyperplasie angenommen werden. Welche Schlussfolgerungen sich daraus für den klinischen Alltag ziehen lassen ist derzeit noch nicht zu beantworten. Die klinischen Ergebnisse in dieser Analyse zeigen, dass die auf der Wirkung von Paclitaxel basierende DEB-Behandlung mit einer vergleichsweise geringeren antirestenotischen Effektivität in frühen ISR assoziiert ist. In Studien, die eine Assoziation von Gewebscharakteristika und dem klinischen Outcome bei Patienten mit ISR untersucht haben, konnte bei Gewebe mit homogenem Backscatter im OCT ein Vorteil für die antiproliferative Therapie (DES oder DCB) gegenüber POBA gezeigt werden (Tada 2014; Tada 2015). Im Anbetracht dessen stellen die Ergebnisse dieser Analyse, dass bei Patienten mit früher ISR signifikant mehr klinische Ereignisse nach zwölf Monaten aufgetreten sind, eine Überraschung dar. Insbesondere da dieser signifikante Unterschied sowohl durch numerisch höhere Raten für die Sicherheits- (Tod und Myokardinfarkt) und Effektivitätspunkte (Zielläsion-Revaskularisation) zustande kommt (Tada 2014; Tada 2015).

Diese Ergebnisse decken sich mit einer von Lee et al. bereits veröffentlichten Studie, wo klinische Langzeitergebnisse (medianer Nachbeobachtungszeitraum 55 Monate) von 204 Patienten mit frühen und späten DES-ISR nach DEB-Behandlung verglichen wurden. Zusätzlich wurde in der Index-Prozedur jeweils OCT-gesteuert die Läsionen auf Vorhandensein von homogener und heterogener Neointima untersucht (Lee 2018). Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der neointimalen Charakteristika, wobei eine Assoziation mit dem klinischen Outcome festgestellt werden konnte. Heterogene Neointima konnte dabei als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von MACE identifiziert werden (43.7% vs. 19.6%; $p=0.018$). Insgesamt wurden mehr klinische Ereignisse bei Patienten mit frühen ISR registriert und ein signifikant schlechteres klinisches Outcome von Patienten mit heterogener Neointima im OCT-Bild gezeigt (Lee 2018).

Zhao et al., haben in einer Analyse das klinische Outcome von Patienten mit frühen und späten ISR nach wiederholter DES-Implantation verglichen. Es wurden 107 Patienten (davon 44 Patienten mit früher ISR und 63 mit später ISR) in die Studie eingeschlossen, wobei sich signifikant höhere Raten für MACE bei

Patienten mit früher ISR gezeigt haben. Ein Unterschied, der hauptsächlich auf die deutlich höheren Raten für Zielläsion-Revaskularisation bei frühen ISR zurückzuführen ist. Mit einer multivariaten Analyse konnten Zhao et al. das frühe Auftreten von ISR als einzigen, unabhängigen Risikofaktor für TLR identifizieren (Zhao Lin, 16-19 october 2014).

Im Rahmen dieser Analyse wurden bei Patienten mit früher ISR signifikant häufiger Diabetes mellitus und bessere akute angiographische Ergebnisse festgestellt. Darüber hinaus hatten diese Patienten numerisch häufiger eine koronare Bypass-Operation erhalten und präsentierten sich bei der Index-Prozedur häufiger mit einer stabilen KHK. Die Patienten mit später ISR haben sich hingegen signifikant häufiger mit einem NSTEMI-ACS präsentiert. Für diese Faktoren wurde eine multivariate Analyse durchgeführt, die nur „frühe ISR“ und die „klinische Präsentation als NSTEMI-ACS“ als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von MACE bestätigt hat. Das höchste Risiko für das Auftreten von MACE hatten demnach Patienten mit einer früh aufgetretenen ISR, die sich initial mit einem NSTEMI-ACS vorgestellt hatten (siehe Abbildung 8 A und C).

6. Limitationen

Bei der Betrachtung dieser Analyse dürfen verschiedene Limitationen nicht außer Acht gelassen werden: Es handelt sich hierbei um eine nicht randomisierte, gepoolte post-hoc Analyse, welche zur Generierung neuer Hypothesen beitragen soll. Trotz identischer Ein- und Ausschlusskriterien der randomisierten ISAR-DESIRE 3 und 4 Studien zeigten sich zwischen den analysierten Gruppen (frühe und späte ISR) signifikante Unterschiede hinsichtlich der Basischarakteristika. Auch durch eine für diese Faktoren adjustierte, multivariate Analyse können etwaige Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden.

Zudem wurde im Rahmen der ISAR-DESIRE Studien keine intravaskuläre Bildgebung durchgeführt, sodass die Ergebnisse dieser Analyse auch nicht damit untermauert werden können. Insbesondere OCT-Aufnahmen der untersuchten Restenosen wären hier zum weiteren Verständnis von zugrundeliegenden pathologischen und pathophysiologischen Mechanismen wertvoll gewesen.

7. Schlussfolgerung

Zwölf Monate nach Behandlung mit einem drug-eluting balloon hatten Patienten mit früh aufgetretenen DES-ISR ein, im Vergleich zu Patienten mit späten DES-ISR, ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von MACE. Dieser signifikante Unterschied ergibt sich aus einer numerisch höheren Ereignisrate aller Einzelkomponenten des primären Endpunkts, Tod, Myokardinfarkt und Zielläsionsrevaskularisation.

8. Zusammenfassung

Die optimale Therapiestrategie für das klinische Management von DES-ISR ist Gegenstand der aktuellen Forschungsdebatte. Entsprechend den neuesten Leitlinienempfehlungen werden DES und DEB gleichwertig eingesetzt. Mittels OCT-Bildgebung wurde in Studien gezeigt, dass sich die Morphologie von DES-ISR in Abhängigkeit von ihrem Alter signifikant unterscheidet. Welche Bedeutung das Alter für die Therapie von DES-ISR hat ist derzeit nicht bekannt. Aus diesem Grund soll in dieser post-hoc Analyse von zwei randomisiert kontrollierten Studien der Einfluss des Alters einer ISR (frühes Auftreten ≤ 365 Tage vs. spätes Auftreten > 365 Tage) auf das klinische Outcome innerhalb von zwölf Monaten (Auftreten von MACE) nach DCB-Therapie untersucht werden.

Hinsichtlich der Basischarakteristika zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen frühen und späten DES-ISR: Bei früh aufgetretenen ISR wurden bessere akute angiographische Ergebnisse erreicht und häufiger ein Diabetes mellitus festgestellt. Patienten mit spät aufgetretener ISR präsentierten sich initial signifikant häufiger mit einem ACS ohne ST-Hebungen. Eine für diese Faktoren adjustierte, multivariate Analyse bestätigte „frühe ISR“ und die „klinische Präsentation als NSTEMI-ACS“ als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von MACE. Das höchste Risiko für das Auftreten von MACE, innerhalb von einem Jahr nach DEB-Angioplastie, haben somit Patienten mit früh aufgetretener ISR und Manifestation als NSTEMI-ACS. Diesen Patienten muss im klinischen Alltag besondere Aufmerksamkeit zu Teil werden und eine engmaschige, klinische und/oder angiographische Kontrolle sollte erfolgen.

9. Ausblick

Inzwischen ist die DEB-Angioplastie in Europa ein etabliertes und validiertes Verfahren zur Behandlung von ISR. Zur weiteren Optimierung des Therapieerfolges können nicht nur DEB-Katheter per se, sondern auch die prozedurbedingten Faktoren verbessert werden. Es wurde beschrieben, dass eine residuale Diameterstenose von weniger als 20 Prozent mit einer signifikanten Reduktion von TLR assoziiert ist (Rhee 2018). Dementsprechend ist die optimale Vorbereitung der Läsion essenziell, um gute angiographische und klinische Ergebnisse zu erzielen. Zunehmend erleben viele Devices wie Scoring-Ballonkatheter und Excimer-Laser, welche sich nicht als „stand-alone“-Therapie für ISR behaupten konnten, eine Renaissance als komplementäre Devices für DCB-Katheter (Kufner 2017; Miyazaki 2019). Bei der Entstehung von ISR spielen neben der NIH auch Neoatherosklerose mit Verkalkungen und mechanische Komplikationen wie Unterexpansion von Stents eine Hauptrolle (Shlofmitz 2019). Schwer kalzifizierte Läsionen ohne adäquate Vorbehandlung sind meist verantwortlich für eine Stentunterexpansion mit konsekutiver ISR, sodass eine alleinige DEB-Behandlung unzureichend ist. Man unterscheidet zwischen weichen Plaques, welche gut durch Prädilatation mit non-compliant Hochdruckballons verdrängt werden können, und harten Plaques, die ablative Verfahren wie die Rotablation oder Excimer-Laser-Koronarangioplastie (ELCA) erfordern (Miyazaki 2019; Shlofmitz 2019). Der Excimer-Laser kann mittels gepulster, hochenergetischer UV-Strahlung (Wellenlänge 308nm (UV-B-Spektrum) in bis zu 30µm Tiefe Gewebe entfernen (Rawlins 2016). Der Vorteil liegt darin, dass der Plaque nicht nur intraluminal, sondern auch unterhalb des Stents modifiziert werden kann, ohne dabei die Architektur des Stents zu verändern (Rawlins 2016). Eine genaue Charakterisierung des Plaques sowie die Identifikation von mechanischen Ursachen für das Stentversagens kann mittels OCT erfolgen und bei der Entscheidung über die geeignete Vorbereitungsstrategie helfen. Hashimoto et al. haben gezeigt, dass die Effektivität, gemessen am akuten angiographischen Ergebnis, von ELCA und DEB durch Charakterisierung der Neointima mittels OCT jeweils vor ELCA plus Scoring-Ballon und vor DEB-Angioplastie eingeschätzt werden kann (Hashimoto 2019). Eine weitere Möglichkeit bei sehr stark kalzifizierten Läsionen oder unterexpandierten Stents ist der Einsatz von speziellen

Hochdruckballonkathetern wie zum Beispiel dem OPN NC® Super High Pressure PTCA Balloon (SIS Medical AG) (Secco 2016). Mit konventionellen non-compliant Ballonkathetern wird ein maximaler Druck von 24 bis 30 Atmosphären (atm) erreicht. Dabei besteht die Gefahr einer Gefäßwandverletzung durch eine ungleichmäßige Dilatation und Überdehnung von weniger verkalkten Segmenten innerhalb der behandelten Läsion. Der OPN-Ballon erreicht einen Spitzendruck von 35 bis 40atm, wobei trotz des hohen Drucks durch den zweischichtigen Ballon eine gleichförmige Dilatation der gesamten Läsion erfolgen kann (Raja 2010; Díaz 2012). In einer retrospektiven Studie wurde angiographischer Erfolg mit einer Diameterstenose kleiner 30 Prozent nach Dilatation definiert. Nach erfolgloser konventioneller PTCA, konnte durch die Anwendung des OPN NC® in 92,3 Prozent aller Fälle ein angiographischer Erfolg erzielt werden (Secco 2016). Vor der PCI war die Diameterstenose $73,6 \pm 9,9\%$, nach PTCA $41,1 \pm 15,8\%$ und nach Dilatation mit dem OPN NC® lediglich $20,2 \pm 14,9\%$ ($p < 0.001$). Bei den restlichen Läsionen wurde bis auf zwei erfolgreich eine Rotablation durchgeführt (Secco 2016). Die neueste Technologie zur Läsionsvorbereitung ist die intravaskuläre Lithotripsie (IVL). Mit den Ergebnissen aus den Studien Disrupt CAD I und II wurde zunächst die Machbarkeit und nachfolgend sowohl die Sicherheit als auch die Effektivität von IVL als Vorbereitungsstrategie für eine Stentimplantation bei schwer kalzifizierten de novo Stenosen demonstriert (Ali 2019; Brinton 2019). Das Verfahren arbeitet mit Stoßwellen, die zum Einreißen der Kalkplaques führen, sodass konsekutiv eine Dilatation ohne hohen Druck möglich wird. Ali et al. gelang es mit der Studie Disrupt CAD II ebendiese Risse mittels OCT darzustellen (Ali 2019). Inzwischen gibt es auch Fallberichte über erste Erfahrungen mit der Anwendung von IVL innerhalb von unterexpandierten Stents (Moretti 2019; Salazar 2019; Tovar Forero 2019). In einem Fall berichten Salazar et al. von einem Patienten mit einem durch Kalzifizierung nur sanduhrförmig expandiertem Stent, der schon zu zwei Myokardinfarkten und einer Stentthrombose geführt hat. Durch die Anwendung von IVL und konsekutiver Behandlung mit einem Paclitaxel-eluting balloon konnten dennoch gute angiographische Resultate erzielt werden (Salazar 2019). Dies zeigt einen Trend zu individuellen Therapiestrategien in Abhängigkeit von den ursächlichen Entstehungsmechanismen, die zunehmend besser durch neue intrakoronare Bildgebung charakterisiert werden können. Letztlich konnten Studien für

komplementäre Verfahren bisher nur eine Verbesserung der angiographischen, nicht jedoch der klinischen, Resultate zeigen. Hierfür sind in Zukunft randomisierte und für klinische Endpunkte gepowerte Vergleichsstudien erforderlich.

10. Literaturverzeichnis

Alfonso, F., R. A. Byrne, F. Rivero und A. Kastrati (2014). "Current treatment of in-stent restenosis." J Am Coll Cardiol **63**(24): 2659-2673.

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

Alfonso, F., M. J. Perez-Vizcayno, A. Cardenas, B. Garcia del Blanco, A. Garcia-Touchard, J. R. Lopez-Minguez, A. Benedicto, M. Masotti, J. Zueco, A. Iniguez, M. Velazquez, R. Moreno, V. Mainar, A. Dominguez, F. Pomar, R. Melgares, F. Rivero, P. Jimenez-Quevedo, N. Gonzalo, C. Fernandez, C. Macaya und R. I. S. Investigators (2015). "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 **66**(1): 23-33.

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

Alfonso, F. und B. Scheller (2017). "State of the art: balloon catheter technologies – drug-coated balloon." EuroIntervention **13**(6): 680-695.

Ali, Z. A., H. Nef, J. Escaned, N. Werner, A. P. Banning, J. M. Hill, B. De Bruyne, M. Montorfano, T. Lefevre, G. W. Stone, A. Crowley, M. Matsumura, A. Maehara, A. J. Lansky, J. Fajadet und C. Di Mario (2019). "Safety and Effectiveness of Coronary Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Stenoses: The Disrupt CAD II Study." Circ Cardiovasc Interv **12**(10): e008434.

Authors/Task Force, m., S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso, J. P. Collet, J. Cremer, V. Falk, G. Filippatos, C. Hamm, S. J. Head, P. Juni, A. P. Kappetein, A. Kastrati, J. Knuuti, U. Landmesser, G. Laufer, F. J. Neumann, D. J. Richter, P. Schauerte, M. Sousa Uva, G. G. Stefanini, D. P. Taggart, L. Torracca, M. Valgimigli, W. Wijns und A. Witkowski (2014). "2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)." Eur Heart J **35**(37): 2541-2619.

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

B. Braun, Melsungen AG (2013). "SeQuent® Please." abgerufen 04.12.2020, von <https://www.bbraun.ch/de/products/b/sequent-please.html>.

B. Braun, Melsungen AG (2018). "SeQuent® Please NEO." abgerufen 04.12.2020, von <https://www.bbraun.de/content/dam/catalog/bbraun/bbraunProductCatalog/S/AEM2015/de-de/b/prospekt-sequentpleaseneo.pdf.bb-.23843069/prospekt-sequentpleaseneo.pdf>.

Baan, J., Jr., B. E. Claessen, K. B. Dijk, J. Vendrik, R. J. van der Schaaf, M. Meuwissen, N. van Royen, A. T. M. Gosselink, M. H. van Wely, A. Dirkali, E. K. Arkenbout, R. J. de Winter, K. T. Koch, K. D. Sjauw, M. A. Beijik, M. M. Vis, J. J. Wykrzykowska, J. J. Piek, J. G. P. Tijssen und J. P. S. Henriques (2018). "A Randomized Comparison of Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Everolimus-Eluting Stent for the Treatment of Any In-Stent Restenosis: The DARE Trial." JACC Cardiovasc Interv **11**(3): 275-283.

Barbato, E., D. Dudek, A. Baumbach, S. Windecker und M. Haude (2017). "Current trends in coronary interventions: an overview from the EAPCI registries." EuroIntervention **13**(Z): Z8-Z10.

BioMed, Orchestra. (2018). "Virtue® Sirolimus-eluting Balloon." abgerufen 04.12.2020, von <https://orchestrabiomed.com/technology/virtue-seb/>.

Biotronik, SE & Co. KG (2018). "Pantera Lux Paclitaxel-freisetzender Ballonkatheter." abgerufen 04.12.2020, von <https://www.biotronik.com/de-de/products/coronary/pantera-lux>.

Bondesson, P., B. Lagerqvist, S. K. James, G. K. Olivecrona, D. Venetsanos und J. Harnek (2012). "Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry." EuroIntervention **8**(4): 444-449.

Brinton, T. J., Z. A. Ali, J. M. Hill, I. T. Meredith, A. Maehara, U. Illindala, A. Lansky, M. Gotberg, N. M. Van Mieghem, R. Whitbourn, J. Fajadet und C. Di Mario (2019). "Feasibility of Shockwave Coronary Intravascular Lithotripsy for the Treatment of Calcified Coronary Stenoses." Circulation **139**(6): 834-836.

Buccheri, D., D. Piraino, G. Andolina und B. Cortese (2016). "Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment." J Thorac Dis **8**(10): E1150-e1162.

Bukka, M., P. J. Rednam und M. Sinha (2017). "Drug Eluting Balloon: Design, Technology and Clinical Aspects." Biomed Mater.

Byrne, R. A., S. Cassese, T. Windisch, L. A. King, M. Joner, T. Tada, J. Mehilli, J. Pache und A. Kastrati (2013). "Differential relative efficacy between drug-eluting stents in patients with bare metal and drug-eluting stent restenosis; evidence in support of drug resistance: insights from the ISAR-DESIRE and ISAR-DESIRE 2 trials." EuroIntervention **9**(7): 797-802.

Byrne, R. A., M. Joner und A. Kastrati (2015). "Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014." Eur Heart J **36**(47): 3320-3331.

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

Byrne, R. A., F. J. Neumann, J. Mehilli, S. Pinieck, B. Wolff, K. Tiroch, S. Schulz, M. Fusaro, I. Ott, T. Ibrahim, J. Hausleiter, C. Valina, J. Pache, K. L. Laugwitz, S. Massberg, A. Kastrati und I.-D. investigators (2013). "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 **381**(9865): 461-467.

Calé, R., P. J. Sousa, E. Pereira, P. Araújo Gonçalves, S. Vitorino, H. Vinhas, L. Raposo, C. Martins, H. Mesquita Gabriel, R. Campante Teles, M. Sousa Almeida, H. Pereira und M. Mendes (2013). "One-year clinical outcomes of percutaneous treatment with drug-

eluting balloons: Results from a multicenter registry." Revista Portuguesa de Cardiologia (English edition) **32**(5): 361-369.

Cassese, S., R. A. Byrne, T. Tada, S. Piniack, M. Joner, T. Ibrahim, L. A. King, M. Fusaro, K. L. Laugwitz und A. Kastrati (2014). "Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography." Heart **100**(2): 153-159.

Cassese, S. und A. Kastrati (2012). "Not all drug-eluting balloons are equally good for patients, not all patients are equally suitable for drug-eluting balloons." EuroIntervention **8**(4): 417-421.

Cassese, S., B. Xu, S. Habara, H. Rittger, R. A. Byrne, M. Waliszewski, M. J. Perez-Vizcayno, R. Gao, A. Kastrati und F. Alfonso (2017). "Incidence and Predictors of reCurrent Restenosis After Drug-coated Balloon Angioplasty for Restenosis of a drUG-eluting Stent: The ICARUS Cooperation." Rev Esp Cardiol (Engl Ed).

Colleran, R., M. Joner, S. Kufner, F. Altevogt, F. J. Neumann, M. Abdel-Wahab, J. Bohner, C. Valina, G. Richardt, B. Zrenner, S. Cassese, T. Ibrahim, K. L. Laugwitz, H. Schunkert, A. Kastrati, R. A. Byrne, S. Intracoronary, R. Angiographic Results: Optimizing treatment of Drug Eluting Stent In-Stent und investigators (2018). "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 **252**: 57-62.

Cremers, B., J. L. Toner, L. B. Schwartz, R. von Oepen, U. Speck, N. Kaufels, Y. P. Clever, D. Mahnkopf, M. Bohm und B. Scheller (2012). "Inhibition of neointimal hyperplasia with a novel zotarolimus coated balloon catheter." Clin Res Cardiol **101**(6): 469-476.

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

Dangas, G. D., B. E. Claessen, A. Caixeta, E. A. Sanidas, G. S. Mintz und R. Mehran (2010). "In-stent restenosis in the drug-eluting stent era." J Am Coll Cardiol **56**(23): 1897-1907.

Dani, S., D. Shah, P. Sojitra, K. Parikh, R. Shetty, G. di Palma und B. Cortese (2018). "A novel nanocarrier sirolimus-coated balloon for coronary interventions: 12-Month data from the Nanolute Registry." Cardiovasc Revasc Med.

de Ribamar Costa, J., Jr., G. S. Mintz, S. G. Carlier, R. Mehran, P. Teirstein, K. Sano, X. Liu, J. Lui, Y. Na, C. Castellanos, S. Biro, L. Dani, J. Rinker, I. Moussa, G. Dangas, A. J. Lansky, E. M. Kreps, M. Collins, G. W. Stone, J. W. Moses und M. B. Leon (2007). "Nonrandomized comparison of coronary stenting under intravascular ultrasound guidance of direct stenting without predilation versus conventional predilation with a semi-compliant balloon versus predilation with a new scoring balloon." Am J Cardiol **100**(5): 812-817.

Deutsche Herzstiftung e.V. (2017). 29. Deutscher Herzbericht 2017, Prof. Dr. med. Meinertz, Thomas

Díaz, J. F., A. Gómez-Menchero, R. Cardenal, C. Sánchez-González und A. Sanghvi (2012). "Extremely high-pressure dilation with a new noncompliant balloon." Texas Heart Institute journal **39**(5): 635-638.

Eurocor, GmbH (2018). "DIOR paclitaxcel coated coronary balloon dilatation catheter." abgerufen 04.01.2019, von http://www.eurocor.de/products/dior/product_information/.

- Feng, C., P. Zhang, B. Han, X. Li, Y. Liu, D. Niu und Y. Shi (2018). "Optical coherence tomographic analysis of drug-eluting in-stent restenosis at different times: A STROBE compliant study." Medicine (Baltimore) **97**(34): e12117.
- Fujii, K., G. S. Mintz, Y. Kobayashi, S. G. Carlier, H. Takebayashi, T. Yasuda, I. Moussa, G. Dangas, R. Mehran, A. J. Lansky, A. Reyes, E. Kreps, M. Collins, A. Colombo, G. W. Stone, P. S. Teirstein, M. B. Leon und J. W. Moses (2004). "Contribution of stent underexpansion to recurrence after sirolimus-eluting stent implantation for in-stent restenosis." Circulation **109**(9): 1085-1088.
- Garcia-Guimaraes, M., P. Antuna, R. Maruri-Sanchez, A. Vera, J. Cuesta, T. Bastante, F. Rivero und F. Alfonso (2019). "Calcified neoatherosclerosis causing in-stent restenosis: prevalence, predictors, and implications." Coron Artery Dis **30**(1): 1-8.
- Giacoppo, D., F. Alfonso, B. Xu, B. Claessen, T. Adriaenssens, C. Jensen, M. J. Perez-Vizcayno, D. Y. Kang, R. Degenhardt, L. Pleva, J. Baan, J. Cuesta, D. W. Park, H. Schunkert, R. Colleran, P. Kukla, P. Jimenez-Quevedo, M. Unverdorben, R. Gao, C. K. Naber, S. J. Park, J. P. S. Henriques, A. Kastrati und R. A. Byrne (2019). "Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. drug-eluting stenting for the treatment of coronary in-stent restenosis: a comprehensive, collaborative, individual patient data meta-analysis of 10 randomized clinical trials (DAEDALUS study)." Eur Heart J.
- Giacoppo, D., G. Gargiulo, P. Aruta, P. Capranzano, C. Tamburino und D. Capodanno (2015). "Treatment strategies for coronary in-stent restenosis: systematic review and hierarchical Bayesian network meta-analysis of 24 randomised trials and 4880 patients." BMJ **351**: h5392.
- Grambsch, P. und T. Therneau (1994). "Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals." Biometrika **81**: 515–526.
- Granada, J. F., A. Tellez, W. R. Baumbach, B. Bingham, Y. F. Keng, J. Wessler, G. Conditt, J. McGregor, G. Stone, G. L. Kaluza und M. B. Leon (2016). "In vivo delivery and long-term tissue retention of nano-encapsulated sirolimus using a novel porous balloon angioplasty system." EuroIntervention **12**(6): 740-747.
- Gray, W. A. und J. F. Granada (2010). "Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis." Circulation **121**(24): 2672-2680.
- Habara, M., M. Terashima, K. Nasu, H. Kaneda, D. Yokota, T. Ito, T. Kurita, T. Teramoto, M. Kimura, Y. Kinoshita, E. Tsuchikane, Y. Asakura und T. Suzuki (2013). "Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **14**(3): 276-284.
- Habara, S., K. Mitsudo, K. Kadota, T. Goto, S. Fujii, H. Yamamoto, H. Katoh, N. Oka, Y. Fuku, S. Hosogi, A. Hirono, T. Maruo, H. Tanaka, Y. Shigemoto, D. Hasegawa, H. Tasaka, M. Kusunose, S. Otsuru, Y. Okamoto, N. Saito, Y. Tsujimoto, H. Eguchi, K. Miyake und M. Yoshino (2011). "Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis." JACC Cardiovasc Interv **4**(2): 149-154.
- Hashimoto, S., A. Takahashi, Y. Mizuguchi, T. Yamada, N. Taniguchi, T. Hata und S. Nakajima (2019). "The impact of tissue characterization for in-stent restenosis with optical coherence tomography during excimer laser coronary angioplasty." Cardiovasc Interv Ther **34**(2): 171-177.
- Heilmann, T., C. Richter, H. Noack, S. Post, D. Mahnkopf, A. Mittag, H. Thiele und H. R. Figulla (2010). "Drug Release Profiles of Different Drug-coated Balloon Platforms." European Cardiology **6**: 40-44.
- Herdeg, C., M. Oberhoff, A. Baumbach, A. Blattner, D. I. Axel, S. Schroder, H. Heinle und K. R. Karsch (2000). "Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo." J Am Coll Cardiol **35**(7): 1969-1976.

- Ikenaga, H., S. Kurisu, K. Ishibashi, Y. Dohi, Y. Fukuda und Y. Kihara (2015). "Slow-flow phenomenon after Paclitaxel-coated balloon angioplasty: findings from optical coherence tomography and coronary angioscopy." JACC Cardiovasc Interv **8**(4): e59-62.
- Jinnouchi, H., S. Kuramitsu, T. Shinozaki, Y. Tomoi, T. Hiromasa, Y. Kobayashi, T. Domei, Y. Soga, M. Hyodo, S. Shirai und K. Ando (2017). "Difference of Tissue Characteristics Between Early and Late Restenosis After Second-Generation Drug-Eluting Stents Implantation- An Optical Coherence Tomography Study." Circ J **81**(4): 450-457.
- Joner, M., R. A. Byrne, J. M. Lapointe, P. W. Radke, G. Bayer, K. Steigerwald und E. Wittchow (2011). "Comparative assessment of drug-eluting balloons in an advanced porcine model of coronary restenosis." Thromb Haemost **105**(5): 864-872.
- Joner, M., A. V. Finn, A. Farb, E. K. Mont, F. D. Kolodgie, E. Ladich, R. Kutys, K. Skorija, H. K. Gold und R. Virmani (2006). "Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk." J Am Coll Cardiol **48**(1): 193-202.
- Joner, M., G. Nakazawa, A. V. Finn, S. C. Quee, L. Coleman, E. Acampado, P. S. Wilson, K. Skorija, Q. Cheng, X. Xu, H. K. Gold, F. D. Kolodgie und R. Virmani (2008). "Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents." J Am Coll Cardiol **52**(5): 333-342.
- Joner, M., P. W. Radke, R. A. Byrne, S. Hartwig, K. Steigerwald, G. Leclerc und E. Wittchow (2013). "Preclinical evaluation of a novel drug-eluting balloon in an animal model of in-stent stenosis." J Biomater Appl **27**(6): 717-726.
- Jordan, M. A., R. J. Toso, D. Thrower und L. Wilson (1993). "Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations." Proc Natl Acad Sci U S A **90**(20): 9552-9556.
- K. Hong, M., S. C. Wong, A. Farb, M. D. Mehlman, R. Virmani, J. J. Barry und M. B. Leon (1993). Feasibility and drug delivery efficiency of a new balloon angioplasty catheter capable of performing simultaneous local drug delivery.
- Kastrati, A. und R. Byrne (2011). "New roads, new ruts: lessons from drug-eluting stent restenosis." JACC Cardiovasc Interv **4**(2): 165-167.
- Kastrati, A., J. Mehilli, N. von Beckerath, A. Dibra, J. Hausleiter, J. Pache, H. Schühlen, C. Schmitt, J. Dirschinger, A. Schomig und I.-D. S. Investigators (2005). "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 **293**(2): 165-171.
- Kastrati, A., A. Schomig, R. Dietz, F. J. Neumann und G. Richardt (1993). "Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting." Circulation **87**(5): 1498-1505.
- Katsanos, K., S. Spiliopoulos, P. Kitrou, M. Krokidis und D. Karnabatidis (2018). "Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." J Am Heart Assoc **7**(24): e011245.
- Kawamoto, H., N. Ruparelia, A. Latib, T. Miyazaki, K. Sato, A. Mangieri, R. Contri, S. Stella, F. Figini, A. Chieffo, M. Carlino, M. Montorfano und A. Colombo (2015). "Drug-Coated Balloons Versus Second-Generation Drug-Eluting Stents for the Management of Recurrent Multimetal-Layered In-Stent Restenosis." JACC Cardiovasc Interv **8**(12): 1586-1594.
- Kedhi, E., P. Généreux, T. Palmerini, T. C. McAndrew, H. Parise, R. Mehran, G. D. Dangas und G. W. Stone (2014). "Impact of Coronary Lesion Complexity on Drug-Eluting

Stent Outcomes in Patients With and Without Diabetes Mellitus: Analysis From 18 Pooled Randomized Trials." Journal of the American College of Cardiology **63**(20): 2111-2118.

Kelsch, B., B. Scheller, M. Biedermann, Y. P. Clever, S. Schaffner, D. Mahnkopf, U. Speck und B. Cremers (2011). "Dose response to Paclitaxel-coated balloon catheters in the porcine coronary overstretch and stent implantation model." Invest Radiol **46**(4): 255-263.

Koch, T., S. Cassese, E. Xhepa, K. Mayer, R. Tolg, P. Hoppmann, K. L. Laugwitz, R. A. Byrne, A. Kastrati und S. Kufner (2019). "Efficacy of drug-coated balloon angioplasty in early versus late occurring drug-eluting stent restenosis: A pooled analysis from the randomized ISAR DESIRE 3 and DESIRE 4 trials." Catheter Cardiovasc Interv.

Kubo, S., K. Kadota, S. Otsuru, D. Hasegawa, Y. Shigemoto, S. Habara, T. Tada, H. Tanaka, Y. Fuku, H. Katoh, T. Goto und K. Mitsudo (2013). "Optimal treatment of recurrent restenosis lesions after drug-eluting stent implantation for in-stent restenosis lesions." EuroIntervention **9**(7): 788-796.

Kufner, S., S. Cassese, M. Valeskini, F. J. Neumann, S. Schulz-Schupke, P. Hoppmann, M. Fusaro, H. Schunkert, K. L. Laugwitz, A. Kastrati, R. A. Byrne und I.-D. Investigators (2015). "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 **8**(7): 877-884.

Kufner, S., S. Cassese, E. Xhepa, F. Altevogt, T. Koch, J. Repp, T. Lenz, B. Zrenner, R. Colleran, K. L. Laugwitz, F. J. Neumann, H. Schunkert, A. Kastrati und R. Byrne (2019). Trial of a novel paclitaxel-coated balloon with citrate excipient for restenosis in limus-analogue drug-eluting coronary stents ISAR-DESIRE 3A. 85. DGK-Jahrestagung

Kufner, S., M. Joner, S. Schneider, R. Tolg, B. Zrenner, J. Repp, A. Starkmann, E. Xhepa, T. Ibrahim, S. Cassese, M. Fusaro, I. Ott, C. Hengstenberg, H. Schunkert, M. Abdel-Wahab, K. L. Laugwitz, A. Kastrati, R. A. Byrne und I.-D. Investigators (2017). "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 **10**(13): 1332-1340.

Kufner, S., E. Xhepa, C. Lutter, S. Cassese und M. Joner (2017). "Optical coherence tomography in drugeluting stent restenosis: a technique in need of a strategy." Minerva Cardioangiol **65**(1): 61-67.

Latib, A., A. Colombo, F. Castriota, A. Micari, A. Cremonesi, F. De Felice, A. Marchese, M. Tespili, P. Presbitero, G. A. Sgueglia, F. Buffoli, C. Tamburino, F. Varbella und A. Menozzi (2012). "A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study." J Am Coll Cardiol **60**(24): 2473-2480.

Lee, J. H., H. W. Jung, J. S. Kim, S. J. Hong, C. M. Ahn, B. K. Kim, Y. G. Ko, D. Choi, M. K. Hong und Y. Jang (2018). "Different Neointimal Pattern in Early vs. Late In-Stent Restenosis and Clinical Outcomes After Drug-Coated Balloon Angioplasty- An Optical Coherence Tomography Study." Circ J **82**(11): 2745-2752.

Lee, S. Y., M. K. Hong, G. S. Mintz, D. H. Shin, J. S. Kim, B. K. Kim, Y. G. Ko, D. Choi und Y. Jang (2014). "Temporal course of neointimal hyperplasia following drug-eluting stent implantation: a serial follow-up optical coherence tomography analysis." Int J Cardiovasc Imaging **30**(6): 1003-1011.

Liu, Z. J., B. Shi, C. C. Deng, G. X. Xu, R. Z. Zhao, C. Y. Shen, Z. L. Wang und H. L. Liu (2017). "[Analysis of optical coherence tomography of early and very late stent restenosis after drug-eluting stent implantation]." Zhonghua Yi Xue Za Zhi **97**(23): 1778-1783.

- Lloyd-Jones, D., R. Adams, M. Carnethon, G. De Simone, T. B. Ferguson, K. Flegal, E. Ford, K. Furie, A. Go, K. Greenlund, N. Haase, S. Hailpern, M. Ho, V. Howard, B. Kissela, S. Kittner, D. Lackland, L. Lisabeth, A. Marelli, M. McDermott, J. Meigs, D. Mozaffarian, G. Nichol, C. O'Donnell, V. Roger, W. Rosamond, R. Sacco, P. Sorlie, R. Stafford, J. Steinberger, T. Thom, S. Wasserthiel-Smoller, N. Wong, J. Wylie-Rosett, Y. Hong, C. American Heart Association Statistics and S. Stroke Statistics (2009). "Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee." Circulation **119**(3): 480-486.
- Marx, S. O. und A. R. Marks (2001). "Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis." Circulation **104**(8): 852-855.
- Massberg, S., R. A. Byrne, A. Kastrati, S. Schulz, J. Pache, J. Hausleiter, T. Ibrahim, M. Fusaro, I. Ott, A. Schomig, K. L. Laugwitz, J. Mehilli, S. Intracoronary, S. Angiographic Results: Test Efficacy of und I. Probucoel-Eluting Versus Zotarolimus- Eluting Stents (2011). "Polymer-free sirolimus- and probuocol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucoel-Eluting versus Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial." Circulation **124**(5): 624-632.
- Mauri, L., E. J. Orav, A. J. O'Malley, J. W. Moses, M. B. Leon, D. R. Holmes, Jr., P. S. Teirstein, J. Schofer, G. Breithardt, D. E. Cutlip, D. J. Kereiakes, C. Shi, B. G. Firth, D. J. Donohoe und R. E. Kuntz (2005). "Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in sirolimus-eluting stents." Circulation **111**(3): 321-327.
- Mehilli, J., A. Kastrati, R. Wessely, A. Dibra, J. Hausleiter, B. Jaschke, J. Dirschinger, A. Schomig, S. Intracoronary und I. Angiographic Restenosis--Test Equivalence Between 2 Drug-Eluting Stents Trial (2006). "Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss." Circulation **113**(2): 273-279.
- Mehran, R., G. Dangas, A. S. Abizaid, G. S. Mintz, A. J. Lansky, L. F. Satler, A. D. Pichard, K. M. Kent, G. W. Stone und M. B. Leon (1999). "Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome." Circulation **100**(18): 1872-1878.
- Miyazaki, T., T. Ashikaga, T. Fukushima, Y. Hatano, T. Sasaoka, K. Kurihara, Y. Ono, S. Shimizu, K. Otomo und K. Hirao (2019). "Treatment of In-Stent Restenosis by Excimer Laser Coronary Atherectomy and Drug-Coated Balloon: Serial Assessment with Optical Coherence Tomography." Journal of interventional cardiology **2019**: 6515129-6515129.
- Mok, K. H., U. Wickramarachchi, T. Watson, H. H. Ho, S. Eccleshall und P. J. L. Ong (2017). "Safety of bailout stenting after paclitaxel-coated balloon angioplasty." Herz **42**(7): 684-689.
- Moretti, A., M. Schiariti, A. De Luca, S. Griffo und C. Greco (2019). "Coronary stents under-expansion successfully treated with shockwave lithoplasty." Cardiovasc Revasc Med.
- Nakamura, T., B. C. Brott, I. Brants, D. Panchal, J. Li, J. P. Chen, S. B. King, N. Chronos und D. Hou (2011). "Vasomotor Function After Paclitaxel-Coated Balloon Post-Dilation in Porcine Coronary Stent Model." JACC: Cardiovascular Interventions **4**(2): 247-255.
- Nakazawa, G., F. Otsuka, M. Nakano, M. Vorpahl, S. K. Yazdani, E. Ladich, F. D. Kolodgie, A. V. Finn und R. Virmani (2011). "The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents." J Am Coll Cardiol **57**(11): 1314-1322.
- Nakazawa, G., M. Vorpahl, A. V. Finn, J. Narula und R. Virmani (2009). "One step forward and two steps back with drug-eluting-stents: from preventing restenosis to

causing late thrombosis and nouveau atherosclerosis." JACC Cardiovasc Imaging **2**(5): 625-628.

Nef, H. M., M. Abdel-Wahab, S. Achenbach, M. Joner, B. Levenson, J. Mehilli, H. Möllmann, H. Thiele, R. Zahn, T. Zeus und A. Elsässer (2018). "Medikamentenfreisetzende Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter." Der Kardiologe **12**(1): 26-52.

Neumann, F. J., W. Hochholzer und M. Siepe (2018). "[ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization 2018 : The most important innovations]." Herz **43**(8): 689-694.

Neumann, F. J., M. Sousa-Uva, A. Ahlsson, F. Alfonso, A. P. Banning, U. Benedetto, R. A. Byrne, J. P. Collet, V. Falk, S. J. Head, P. Juni, A. Kastrati, A. Koller, S. D. Kristensen, J. Niebauer, D. J. Richter, P. M. Seferovic, D. Sibbing, G. G. Stefanini, S. Windecker, R. Yadav und M. O. Zembala (2019). "2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization." EuroIntervention **14**(14): 1435-1534.

Nikolsky, E., A. J. Lansky, K. Sudhir, J. Doostzadeh, D. E. Cutlip, R. Piana, X. Su, R. White, C. A. Simonton und G. W. Stone (2009). "SPIRIT IV trial design: a large-scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease." Am Heart J **158**(4): 520-526 e522.

Otsuka, F., R. A. Byrne, K. Yahagi, H. Mori, E. Ladich, D. R. Fowler, R. Kutys, E. Xhepa, A. Kastrati, R. Virmani und M. Joner (2015). "Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment." Eur Heart J **36**(32): 2147-2159.

Otsuka, F., M. Vorpahl, M. Nakano, J. Foerst, J. B. Newell, K. Sakakura, R. Kutys, E. Ladich, A. V. Finn, F. D. Kolodgie und R. Virmani (2014). "Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans." Circulation **129**(2): 211-223.

Posa, A., N. Nyolczas, R. Hemetsberger, N. Pavo, O. Petnehazy, Z. Petrasi, G. Sangiorgi und M. Gyongyosi (2010). "Optimization of drug-eluting balloon use for safety and efficacy: evaluation of the 2nd generation paclitaxel-eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries." Catheter Cardiovasc Interv **76**(3): 395-403.

Raber, L., G. S. Mintz, K. C. Koskinas, T. W. Johnson, N. R. Holm, Y. Onuma, M. D. Radu, M. Joner, B. Yu, H. Jia, N. Meneveau, J. M. de la Torre Hernandez, J. Escaned, J. Hill, F. Prati, A. Colombo, C. di Mario, E. Regar, D. Capodanno, W. Wijns, R. A. Byrne und G. Guagliumi (2018). "Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions." Eur Heart J **39**(35): 3281-3300.

Raja, Y., H. C. Routledge und S. N. Doshi (2010). "A noncompliant, high pressure balloon to manage undilatable coronary lesions." Catheter Cardiovasc Interv **75**(7): 1067-1073.

Rawlins, J., J. N. Din, S. Talwar und P. O'Kane (2016). "Coronary Intervention with the Excimer Laser: Review of the Technology and Outcome Data." Interventional cardiology (London, England) **11**(1): 27-32.

Rhee, T. M., J. M. Lee, E. S. Shin, D. Hwang, J. Park, K. H. Jeon, H. L. Kim, H. M. Yang, J. K. Han, K. W. Park, J. Y. Hahn, B. K. Koo, S. H. Kim und H. S. Kim (2018). "Impact of Optimized Procedure-Related Factors in Drug-Eluting Balloon Angioplasty for Treatment of In-Stent Restenosis." JACC Cardiovasc Interv **11**(10): 969-978.

Rittger, H., J. Brachmann, A. M. Sinha, M. Waliszewski, M. Ohlow, A. Brugger, H. Thiele, R. Birkemeyer, V. Kurowski, O. A. Breithardt, M. Schmidt, S. Zimmermann, S. Lonke, M. von Cranach, T. V. Nguyen, W. G. Daniel und J. Wohrle (2012). "A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with

plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study." J Am Coll Cardiol **59**(15): 1377-1382.

Rittger, H., M. Waliszewski, J. Brachmann, W. Hohenforst-Schmidt, M. Ohlow, A. Brugger, H. Thiele, R. Birkemeyer, V. Kurowski, C. Schlundt, S. Zimmermann, S. Lonke, M. von Cranach, S. Markovic, W. G. Daniel, S. Achenbach und J. Wohrle (2015). "Long-Term Outcomes After Treatment With a Paclitaxel-Coated Balloon Versus Balloon Angioplasty: Insights From the PEPCAD-DES Study (Treatment of Drug-eluting Stent [DES] In-Stent Restenosis With SeQuent Please Paclitaxel-Coated Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [PTCA] Catheter)." JACC Cardiovasc Interv **8**(13): 1695-1700.

Sabbah, M., K. Kadota, A. El-Eraky, H. M. Kamal, A. T. Abdellah und A. El Hawary (2017). "Comparison of in-stent neoatherosclerosis and tissue characteristics between early and late in-stent restenosis in second-generation drug-eluting stents: an optical coherence tomography study." Int J Cardiovasc Imaging.

Salazar, C., J. Escaned, G. Tirado und N. Gonzalo (2019). "Undilatable Calcific Coronary Stenosis Causing Stent Underexpansion and Late Stent Thrombosis: A Complex Scenario Successfully Managed With Intravascular Lithotripsy." JACC Cardiovasc Interv **12**(15): 1510-1512.

Sarno, G., B. Lagerqvist, O. Frobert, J. Nilsson, G. Olivecrona, E. Omerovic, N. Saleh, D. Venetanos und S. James (2012). "Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR)." Eur Heart J **33**(5): 606-613.

Sato, Y., S. Kuntz, D. Surve, H. Jinnouchi, A. Sakamoto, A. Cornelissen, R. Virmani, F. Kolodgie und A. Finn (2019). "What are the Pathological Concerns and Limitations of Current Drug-coated Balloon Technology?" Heart International **13**: 15.

Scheller, B., C. Hehrlein, W. Bocksch, W. Rutsch, D. Haghi, U. Dietz, M. Bohm und U. Speck (2006). "Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter." N Engl J Med **355**(20): 2113-2124.

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

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

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

Schwalm, T., J. Carlsson, A. Meissner, B. Lagerqvist und S. James (2013). "Current treatment and outcome of coronary in-stent restenosis in Sweden: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR)." EuroIntervention **9**(5): 564-572.

Secco, G. G., M. Ghione, A. Mattesini, G. Dall'Ara, L. Ghilencea, K. Kilickesmez, G. De Luca, R. Fattori, R. Parisi, P. N. Marino, A. Lupi, N. Foin und C. Di Mario (2016). "Very high-pressure dilatation for undilatable coronary lesions: indications and results with a new dedicated balloon." EuroIntervention **12**(3): 359-365.

Shlofmitz, E., M. Iantorno und R. Waksman (2019). "Restenosis of Drug-Eluting Stents." Circ Cardiovasc Interv **12**(8): e007023.

Siontis, G. C., G. G. Stefanini, D. Mavridis, K. C. Siontis, F. Alfonso, M. J. Perez-Vizcayno, R. A. Byrne, A. Kastrati, B. Meier, G. Salanti, P. Juni und S. Windecker (2015). "Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis." Lancet **386**(9994): 655-664.

Song, L., G. S. Mintz, D. Yin, M. H. Yamamoto, C. Y. Chin, M. Matsumura, A. J. Kirtane, M. A. Parikh, J. W. Moses, Z. A. Ali, R. A. Shlofmitz und A. Maehara (2017). "Characteristics of early versus late in-stent restenosis in second-generation drug-eluting stents: an optical coherence tomography study." EuroIntervention **13**(3): 294-302.

Speck, U. (2009). SeQuent® Please: von der Idee zur Anwendung. Launch-Presseskonferenz "Freie Bahn für das Herzblut". Berlin.

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

Spectranetics, Corporation (2018). abgerufen 05.02.2019, von https://biotronik.cdn.mediamid.com/cdn_bio_doc/bio30076/50273/bio30076.pdf.

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

Stone, G. W., M. Midei, W. Newman, M. Sanz, J. B. Hermiller, J. Williams, N. Farhat, R. Caputo, N. Xenopoulos, R. Applegate, P. Gordon, R. M. White, K. Sudhir, D. E. Cutlip, J. L. Petersen und S. I. Investigators (2009). "Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial." Circulation **119**(5): 680-686.

Tada, T., K. Kadota, S. Hosogi, K. Miyake, H. Amano, M. Nakamura, Y. Izawa, S. Kubo, T. Ichinohe, Y. Hyoudou, H. Eguchi, Y. Hayakawa, S. Otsuru, D. Hasegawa, Y. Shigemoto, S. Habara, H. Tanaka, Y. Fuku, H. Kato, T. Goto und K. Mitsudo (2014). "Association between tissue characteristics evaluated with optical coherence tomography and mid-term results after paclitaxel-coated balloon dilatation for in-stent restenosis lesions: a comparison with plain old balloon angioplasty." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **15**(3): 307-315.

Tada, T., K. Kadota, S. Hosogi, K. Miyake, M. Ohya, H. Amano, Y. Izawa, T. Kanazawa, S. Kubo, T. Ichinohe, Y. Hyoudou, Y. Hayakawa, M. M. Sabbah, S. Otsuru, D. Hasegawa, S. Habara, H. Tanaka, Y. Fuku, H. Kato, T. Goto und K. Mitsudo (2015). "Association between tissue characteristics assessed with optical coherence tomography and mid-term results after percutaneous coronary intervention for in-stent restenosis lesions: a comparison between balloon angioplasty, paclitaxel-coated balloon dilatation, and drug-eluting stent implantation." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **16**(10): 1101-1111.

Tagliareni, F., A. La Manna, F. Saia, A. Marzocchi und C. Tamburino (2010). "Long-term clinical follow-up of drug-eluting stent restenosis treatment: retrospective analysis from two high volume catheterisation laboratories." EuroIntervention **5**(6): 703-708.

Taniwaki, M., S. Windecker, S. Zaugg, G. G. Stefanini, S. Baumgartner, T. Zanchin, P. Wenaweser, B. Meier, P. Juni und L. Raber (2015). "The association between in-stent neoatherosclerosis and native coronary artery disease progression: a long-term angiographic and optical coherence tomography cohort study." Eur Heart J **36**(32): 2167-2176.

Tearney, G. J., E. Regar, T. Akasaka, T. Adriaenssens, P. Barlis, H. G. Bezerra, B. Bouma, N. Bruining, J. M. Cho, S. Chowdhary, M. A. Costa, R. de Silva, J. Dijkstra, C. Di Mario, D. Dudek, E. Falk, M. D. Feldman, P. Fitzgerald, H. M. Garcia-Garcia, N. Gonzalo, J. F. Granada, G. Guagliumi, N. R. Holm, Y. Honda, F. Ikeno, M. Kawasaki, J. Kochman, L. Koltowski, T. Kubo, T. Kume, H. Kyono, C. C. Lam, G. Lamouche, D. P. Lee, M. B. Leon, A. Maehara, O. Manfrini, G. S. Mintz, K. Mizuno, M. A. Morel, S. Nadkarni, H. Okura, H. Otake, A. Pietrasik, F. Prati, L. Raber, M. D. Radu, J. Rieber, M. Riga, A. Rollins, M. Rosenberg, V. Sirbu, P. W. Serruys, K. Shimada, T. Shinke, J. Shite, E. Siegel, S. Sonoda, M. Suter, S. Takarada, A. Tanaka, M. Terashima, T. Thim, S. Uemura, G. J. Ughi, H. M. van Beusekom, A. F. van der Steen, G. A. van Es, G. van Soest, R. Virmani, S. Waxman, N. J. Weissman, G. Weisz und T. International Working Group for Intravascular Optical Coherence (2012). "Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation." J Am Coll Cardiol **59**(12): 1058-1072.

Torii, S., H. Jinnouchi, A. Sakamoto, M. E. Romero, F. D. Kolodgie, R. Virmani und A. V. Finn (2019). "Comparison of Biologic Effect and Particulate Embolization after Femoral Artery Treatment with Three Drug-Coated Balloons in Healthy Swine Model." Journal of Vascular and Interventional Radiology **30**(1): 103-109.

Tovar Forero, M. N., N. M. Van Mieghem und J. Daemen (2019). "Stent underexpansion due to heavy coronary calcification resistant to rotational atherectomy: A case for coronary lithoplasty?" Catheter Cardiovasc Interv.

Verheye, S., M. Vrolix, I. Kumsars, A. Erglis, D. Sondore, P. Agostoni, K. Cornelis, L. Janssens, M. Maeng, T. Slagboom, G. Amoroso, L. O. Jensen, J. F. Granada und P. Stella (2017). "The SABRE Trial (Sirolimus Angioplasty Balloon for Coronary In-Stent Restenosis): Angiographic Results and 1-Year Clinical Outcomes." JACC Cardiovasc Interv **10**(20): 2029-2037.

Waksman, R. und R. Pakala (2009). "Drug-eluting balloon: the comeback kid?" Circ Cardiovasc Interv **2**(4): 352-358.

Wessely, R., B. Blaich, R. S. Belaiba, S. Merl, A. Grolach, A. Kastrati und A. Schomig (2007). "Comparative characterization of cellular and molecular anti-restenotic profiles of paclitaxel and sirolimus. Implications for local drug delivery." Thromb Haemost **97**(6): 1003-1012.

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

Xi, Y., J. Chen, Y. Bi, S. Xie, T. Liao, Y. Zhang, E. Kislaukis, T. Wu, R. Laham und J. Xiao (2019). "Long-term clinical safety and efficacy of drug-coated balloon in the treatment of in-stent restenosis: A meta-analysis and systematic review." Catheter Cardiovasc Interv.

Xiu, W. J., H. T. Yang, Y. Y. Zheng, Y. T. Ma und X. Xie (2018). "Drug-Eluting Balloons versus Second-Generation Drug-Eluting Stents for Treating In-Stent Restenosis in Coronary Heart Disease after PCI: A Meta-Analysis." Cardiol Res Pract **2018**: 7658145.

Yonetsu, T., J. S. Kim, K. Kato, S. J. Kim, L. Xing, R. W. Yeh, R. Sakhuja, I. McNulty, H. Lee, S. Zhang, S. Uemura, B. Yu, T. Kakuta und I. K. Jang (2012). "Comparison of incidence and time course of neoatherosclerosis between bare metal stents and drug-eluting stents using optical coherence tomography." Am J Cardiol **110**(7): 933-939.

Young, M., F. Cuculi und P. Erne (2013). "PTCA with drug-coated balloons is associated with immediate decrease of coronary flow reserve." Catheter Cardiovasc Interv **81**(4): 682-686.

Zhao Lin, Z. W., Guo Chengjun, Fang Dongping, Hao Peng, Chi Yunpeng, (16-19 october 2014). Comparison of repeated drug eluting stent for treatment of early and late in-stent restenosis after drug eluting stent implantation. 25th Great Wall International Congress of Cardiology Asia. Beijing, China.

11. Anhang

11.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Drug-eluting balloon: SeQuent® Please NEO

Abbildung 2: Medikamentenverteilung bei DES und DEB im Vergleich

Abbildung 3: Virtue® Sirolimus-eluting Balloon

Abbildung 4: OCT-Befunde von In-Stent Restenosen innerhalb von Drug-eluting stents der zweiten Generation

Abbildung 5: Studiendesign

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für MACE nach 12 Monaten

Abbildung 7: Multivariate Analyse

Abbildung 8: Kaplan-Meier Analyse für Inzidenz von MACE nach 12 Monaten bei Patienten mit früher und später ISR in Abhängigkeit von der klinischen Präsentation (mit NSTEMI-ACS [A], ohne NSTEMI-ACS [B] und bei Patienten mit NSTEMI-ACS in Abhängigkeit vom Alter der ISR (frühe ISR [C], späte ISR [D]).

11.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für die Entwicklung von ISR

Tabelle 2: Überlegungen bei der Entwicklung von DCB-Technologien

Tabelle 3: Studienendpunkte

Tabelle 4: Klinische Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Randomisierung

Tabelle 5: Basischarakteristika der Zielläsionen und -gefäße sowie der Index-Prozedur

Tabelle 6: Klinisches Outcome 12 Monate nach Therapie mit Medikamenten-freisetzendem Ballon bei Patienten mit frühen und späten In-Stent Restenosen.

Tabelle 7: Klinisches Outcome 12 Monate nach Therapie mit drug-eluting balloon

bei Patienten mit frühen und späten In-Stent Restenosen in Bezug auf die klinische Präsentation (mit oder ohne NSTEMI/ACS) bei Index-PCI.

12. Danksagung

Zum Schluss möchte ich mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich mit Rat und Tat bei meinem Promotionsvorhaben unterstützt haben.

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Heribert Schunkert, Direktor der Klinik für Erwachsenenkardiologie im Deutschen Herzzentrum in München, bedanken, an dessen Klinik ich diese Promotion durchführen durfte.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. med. Sebastian Kufner, der mich in den letzten drei Jahren stets begleitet und motiviert hat. Angefangen mit der Auswahl des Promotionsthemas, der Bereitstellung von Daten und Fachartikeln, der intensiven Vorbereitung auf die DGK-Jahrestagung und dem Beraten und Unterstützen beim Verfassen meiner ersten Publikation und dieser Promotionsarbeit.

Des Weiteren möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Robert A. Byrne, PhD, meinem Mentor sowie bei Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati, dem Leiter des ISAResearch Zentrums, welches die ISAR-DESIRE Studien durchgeführt hat, für die Bereitstellung von Daten und einem Arbeitsplatz sowie der Unterstützung bei der statistischen Auswertung, herzlich bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des ISAResearch Zentrums bedanken, die stets zur Hilfe bereit waren. Allen voran hat mich Frau Nonlag Rifatov von Anfang an sehr engagiert in die Benutzung der Datenbanken des Deutschen Herzzentrums eingearbeitet und bei der Arbeit im Studienzentrum betreut. Frau Rifatov stand stets für meine Fragen zur Verfügung und unterstützte mein Projekt. Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit.

An dieser Stelle möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden meinen besonderen Dank für die Unterstützung auf dem Weg durch das Medizinstudium und bei der Erstellung dieser Promotion aussprechen. Insbesondere sind hier meine Mutter Mechthilde Gerstmayr, mein Bruder Sebastian Koch und Jonas Gerth zu nennen. Vielen Dank.