

Technische Universität München
Fakultät für Medizin

**Wirksamkeit einer Vorbehandlung mit Scoring Ballonkathetern
bei der Therapie von DES-Restenosen mittels
medikamentenbeschichtetem Ballonkatheter**

Alissa Starkmann

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Wolfgang Weber

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. Priv.-Doz. Dr. Stephan Nekolla

Die Dissertation wurde am 12.07.2021 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.02.2022
angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abstract.....	6
Zusammenfassung.....	7
1. Einleitung.....	8
1.1 Problematik von In-Stent Restenosen.....	8
1.2 Hintergrund.....	8
1.3 Definition einer In-Stent Restenose.....	9
1.3 Klassifikation von In-Stent Restenosen.....	9
1.4 Risikofaktoren für die Entwicklung einer In-Stent Restenose.....	11
1.5 Pathogenese von In-Stent Restenosen.....	12
1.5.1 Mechanismen bei der Entstehung einer In-Stent-Restenose.....	12
1.5.2 Unterschiede zwischen Restenosen in BMS und DES.....	12
1.6 Die Rolle der Neoatherosklerose in der Entwicklung von In-Stent Restenosen.....	15
1.6.1 Morphologische Eigenschaften der Neoatherosklerose.....	15
1.6.2 Entstehung der Neoatherosklerose.....	16
1.7 Möglichkeiten zur Behandlung von In-Stent-Restenosen.....	18
2. Zielsetzung der Arbeit.....	19
3. Material und Methodik.....	19
3.1 Studiendesign.....	19
3.2 Einschlusskriterien.....	20
3.3 Ausschlusskriterien.....	20
3.4 Endpunkte und Definitionen.....	20
3.5 Statistische Auswertung.....	20
3.6 Peri - und postinterventionelle Therapie.....	21
3.7 Nachsorge Protokoll.....	21
3.8 Datenmanagement.....	22
4. Ergebnisse.....	23
4.1 Angiographisches Follow Up.....	26
4.2 Klinisches Follow Up.....	28
5. Diskussion.....	31
6. Schlussfolgerungen.....	33
7. Ausblick.....	33

7.1 Mögliche Zukunftsperspektiven in der Entwicklung von medikamentenbeschichteten Ballonkathetern	33
<i>7.1.1 Medikamentenbeschichtete Scoring Ballonkatheter</i>	<i>33</i>
<i>7.1.2 Sirolimus-freisetzender Ballonkatheter</i>	<i>33</i>
7.2 Die Rolle intravaskulärer Bildgebungsmethoden	34
8. Abbildungsverzeichnis	37
9. Tabellenverzeichnis	37
10. Literaturverzeichnis	38
11. Danksagung.....	43

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADP	Adenosindiphosphat
BMS	Bare - Metal stent
CK	Creatin - Kinase
CK - MB	Creatin - Kinase vom Myokardtyp
DCB	Drug - coated balloon
DES	Drug - eluting stent
EES	Everolimus - eluting stent
EKG	Elektrokardiographie
KHK	Koronare Herzkrankheit
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule
ISR	In-Stent-Restenose
IVUS	Intravasaler Ultraschall
OCT	Optische Kohärenztomographie
PCI	Perkutane koronare Intervention
PEB	Paclitaxel - eluting balloon
PECAM-1	Platelet endothelial cell adhesion molecule
SES	Sirolimus - eluting stent
TVF	Target vessel failure
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule

Abstract

Despite the high efficacy of drug-eluting stents (DES), the number of patients presenting with DES restenosis is not insignificant in absolute terms. Angiographic in-stent restenosis is defined as luminal renarrowing >50% within the stented area or its margins. Neointimal hyperplasia resulting from vessel injury is an important pathophysiological process contributing to in-stent restenosis. Furthermore, neoatherosclerosis has emerged as a major cause of in-stent restenosis.

The optimal treatment for DES restenosis remains a matter of some debate. Recent clinical trials suggest that 2 strategies in particular should be considered for treatment of in-stent restenosis: repeat stenting with durable polymer everolimus-eluting stents (EES), because of superior angiographic and clinical outcomes, and angioplasty with a drug-coated balloon (DCB), because of its ability to provide favorable results without adding a new stent layer. The efficacy of DCB treatment relies on rapid initial transfer and subsequent tissue retention of the antiproliferative agent, which is necessary for persistent suppression of cell proliferation. Preclinical data suggest that microinjury to the vessel wall may enhance the ability of DCBs to inhibit neointimal growth. In clinical practice, modification of neointima may be achieved with cutting or scoring balloons. In addition, lesion preparation with these devices typically results in superior acute gain, though outcome data have not demonstrated clear clinical benefit in comparison with standard therapy.

Against this background, we investigated the efficacy and safety of a treatment with scoring balloon before paclitaxel-coated balloon therapy versus paclitaxel-coated balloon standard lesion preparation.

In our study we demonstrated that in patients presenting with DES restenosis, neointimal modification with scoring balloon before paclitaxel-coated balloon therapy compared with standard therapy showed superior results with respect to angiographic outcomes at follow-up. Both treatment strategies confirmed a high clinical safety profile with comparable and low event rates.

Zusammenfassung

Trotz der hervorragenden Wirksamkeit und Sicherheit der heutigen drug-eluting stents (DES), stellen In-Stent-Restenosen weiterhin ein relevantes Problem dar. Diese werden basierend auf angiographischen Untersuchungen als $> 50\%$ Verengung des Gefäßdurchmessers im Bereich eines Stents oder seiner Ränder definiert. Pathophysiologisch spielt bei der Entstehung von In-Stent-Restenosen die neointimale Hyperplasie nach Verletzung der Gefäßwand eine wichtige Rolle. Zudem gibt es zunehmende Erkenntnisse über eine andere Form der Arteriosklerose, der Neoarteriosklerose, die ebenfalls an der Entwicklung von In-Stent-Restenosen beteiligt ist.

Die Frage nach der besten Therapie bleibt noch offen. Zum jetzigen Zeitpunkt werden DES der zweiten Generation und drug-eluting balloons (DEB) als Mittel der Wahl für die Behandlung von In-Stent-Restenosen empfohlen. Everolimus-eluting-stents (EES) lieferten sowohl in angiographischer als auch klinischer Hinsicht die besten Ergebnisse. Jedoch besitzen auch DEB eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung von In-Stent-Restenosen und bieten den Vorteil, auf eine zusätzliche Stent-Schicht zu verzichten. Es wäre daher interessant einen Weg zu finden, die Effektivität von DEB zu verbessern.

Die Wirkung von DEB beruht auf einer raschen Aufnahme des antiproliferativen Medikaments während der Expansion des Ballons und der anschließenden Speicherung in den Zellen der Gefäßwand. Präklinische Daten legen nahe, dass die Wirkung von DEB auf die Migration und Proliferation von Zellen in der Neointima mithilfe von Mikroverletzungen der Gefäßwand verbessert werden kann. In der Praxis kann eine solche Modifikation der Neointima mittels Cutting oder Scoring Ballonkathetern erzielt werden. Im Vergleich von konventioneller Ballonangioplastie und Cutting Balloon Angioplastie (CBA) besaß die CBA kurzfristig gesehen einige Vorzüge. Auf lange Sicht konnte die CBA jedoch weder angiographisch noch klinisch einen Vorteil bringen.

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir in der vorliegenden Studie, ob eine Vorbehandlung mit einem Scoring Balloon in Kombination mit einem DEB in der Behandlung von In-Stent-Restenosen einer einfachen Ballonangioplastie überlegen ist.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationsbehandlung aus Scoring Balloon und DEB bessere angiographische Ergebnisse im Follow Up erzielte, als durch die Standardtherapie mit einem DEB allein. Beide Behandlungsstrategien erwiesen sich als sicher, insgesamt traten in beiden Gruppen nur wenige unerwünschte Ereignisse auf.

1. Einleitung

1.1 Problematik von In-Stent Restenosen

Auch heute noch, über 40 Jahre nach Durchführung der ersten perkutanen koronaren Intervention (PCI), stellt die koronare Herzerkrankung weltweit eine der häufigsten Todesursachen dar. Die damalige Einführung der PCI revolutionierte die Behandlung der koronaren Herzkrankheit, insbesondere von Myokardinfarkten. Durch die stetigen Fortschritte auf dem Gebiet der interventionellen Kardiologie, von der Entwicklung von Bare-Metal Stents (BMS) über DES der ersten Generation zu den heutigen modernen DES, konnten anfängliche Schwierigkeiten und Komplikationen deutlich verringert werden. In erster Linie stellte das Auftreten von In-Stent-Restenosen und Stentthrombosen zu Beginn eine Herausforderung dar. (Otsuka et al. 2015; Kastrati et al. 2018) Doch trotz der hervorragenden Wirksamkeit und Sicherheit der heutigen DES, treten in etwa 12% der Fälle nach der Implantation noch In-Stent-Restenosen auf. (Alfonso et al 2014; Stefanini und Holmes 2013) Es ist davon auszugehen, dass der Anteil von Patienten mit Restenosen auch in Zukunft nicht unerheblich sein wird, da sich die Anwendung von DES auf komplexere Läsionen und Patienten mit vielen Komorbiditäten ausdehnt. (Cassese et al. 2014) Daher ist es von Bedeutung, für dieses Patientenkollektiv eine effektive Behandlungsmethode zu finden.

1.2 Hintergrund

Zum jetzigen Zeitpunkt stellen DES der zweiten Generation und DEB in der Behandlung von In-Stent Restenosen die vielversprechendsten Therapieoptionen dar. Everolimus-Eluting Benchmark Stents (EES) lieferten sowohl in angiographischer als auch klinischer Hinsicht die besten Ergebnisse. (Siontis et al. 2015; Alfonso et al. 2018) Jedoch besitzen auch DEB eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung von In-Stent-Restenosen, in einigen Studien sogar vergleichbar mit der von DES, und bieten dabei den Vorteil, auf eine zusätzliche Stent-Schicht zu verzichten. (Siontis et al. 2015; Stettler et al. 2007; Neumann et al. 2018) Es wäre daher interessant einen Weg zu finden, die Wirksamkeit von DEB zu verbessern. Die Wirkung von DEB beruht auf einer raschen Aufnahme des antiproliferativen Medikaments während der Expansion des Ballons und der anschließenden Speicherung in den Zellen der Gefäßwand. (Byrne et al. 2014)

Präklinische Daten legen nahe, dass die Wirkung von DEB auf die Migration und Proliferation von Zellen in der Neointima mithilfe von Mikroverletzungen der Gefäßwand verbessert werden kann. (Scheller et al. 2004; Joner et al. 2011; Radke et al. 2011)

In der Praxis kann eine solche Modifikation der Neointima mittels Cutting- oder Scoring Ballonkathetern erzielt werden. Diese stellen Katheter dar, an deren Wand Klappen oder Nitinol-Drähte angebracht sind. Im Vergleich von konventioneller Ballonangioplastie und Cutting Balloon Angioplastie besaß die CBA kurzfristig gesehen einige Vorteile. Dazu gehören ein geringerer Bedarf an Ballons und zusätzlichen Stents, sowie selteneres Abrutschen des Ballons. Auf lange Sicht konnte die CBA jedoch weder angiographisch noch klinisch einen Vorteil bringen. (Albiero et al. 2004; Park et al. 2010)

Vor diesem Hintergrund untersuchen wir in der vorliegenden Arbeit die Sicherheit und Effektivität einer Kombinationsbehandlung aus Scoring Balloon und DEB. Im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie verglichen wir diese Behandlung mit der Standardtherapie, bestehend aus einer einfachen Ballonangioplastie.

1.3 Definition einer In-Stent Restenose

Basierend auf angiographischen Untersuchungen, wird eine In-Stent Restenose als $> 50\%$ Verengung des Gefäßdurchmessers im Bereich eines Stents oder seiner Ränder definiert. (Mehran et al. 1999; Kuntz und Baim 1993) Darüber hinaus werden heutzutage zunehmend intravaskuläre Bildgebungsmethoden angewandt, wie der intravaskuläre Ultraschall oder die optische Kohärenztomographie. Bei dieser dreidimensionalen Darstellung der Gefäße wird eine Restenose als $> 75\%$ Gefäßverengung im Vergleich zum Referenzdurchmesser definiert. Im klinischen Sprachgebrauch wird mit dem Ausdruck häufig die symptomatische Wiederverengung eines Gefäßes bezeichnet, unabhängig vom Ausmaß der Stenose. (Byrne et al 2015)

1.3 Klassifikation von In-Stent Restenosen

Mehran et al. entwickelten 1999 eine noch heute gängige Klassifikation für In-Stent-Restenosen bei BMS, die auf morphologischen Gesichtspunkten beruht und die Notwendigkeit für eine Revaskularisation abschätzen kann. Diese Klassifikation lässt sich auch auf DES-Restenosen anwenden und besitzt einen prognostischen Wert. (Mehran et al. 1999; Buccheri et al. 2016)

Typ I: fokal ($\leq 10\text{mm}$)

IA: in einem nicht-gestenteten Segment, z.B. im Stentgelenk oder Zwischenraum zwischen zwei Stents

IB: am proximalen oder distalen Stenrand

IC: im Bereich des Stentkörpers

ID: multifokal

Typ II: $> 10\text{mm}$, diffuse Verteilung, beschränkt auf den Stent

Typ III: $> 10\text{mm}$, diffuse Verteilung, über den Stenrand hinaus

Typ IV: kompletter Verschluss

Tabelle 1.1 Klassifikation von In-Stent Restenosen nach Mehran et al. Die Einteilung erfolgt nach Lage, Ausdehnung und Verteilungsmuster der Restenose. Die verschiedenen Typen sind geordnet nach ihrer Prognose, wobei Typ IV prognostisch am ungünstigsten ist. (Mehran et al. 1999; Buccheri et al. 2016)

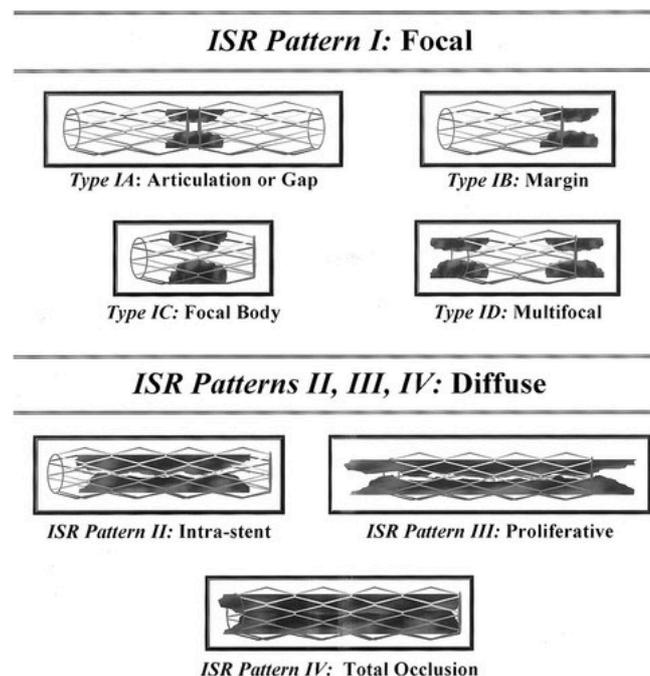


Abbildung 1.1 Klassifikation von In-Stent Restenosen nach Mehran et al.

(Mehran et al. 1999)

Moderne Bildgebungsverfahren wie die optische Kohärenztomographie, ermöglichen uns heute eine detailliertere Darstellung der morphologischen Gewebeeigenschaften von In-Stent Restenosen. Dies könnte uns erlauben, differenziertere Klassifikationssysteme und speziell darauf zugeschnittene Behandlungsalgorithmen zu entwickeln. (Kufner et al. 2017)

1.4 Risikofaktoren für die Entwicklung einer In-Stent Restenose

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass moderne DES im Vergleich zu DES der ersten Generation und BMS, die beste antirestenotische Wirksamkeit aufweisen. DES der ersten Generation sind in dieser Hinsicht wiederum BMS überlegen. Desweiteren spielt die Dicke der Stentstreben eine Rolle bei der Entwicklung von Restenosen. Dünnere Stentstreben reduzieren im Vergleich zu dickeren Streben durch eine geringere Verletzung des Gefäßendothels das Auftreten von Restenosen. Auf Seite des Patienten konnten die Erkrankung an Diabetes mellitus, ein weibliches Geschlecht, hohes Lebensalter, sowie eine chronische Niereninsuffizienz als Risikofaktoren identifiziert werden. Außerdem spielen der Gefäßdurchmesser vor Intervention, die Länge des gestenteten Segments, die Komplexität der Läsion, der postprozedurale Gefäßdurchmesser und die Lage im Bereich von Gefäßbifurkationen als prognostische Faktoren eine Rolle. (Byrne et al. 2015; Cassese et al. 2014; Buccheri et al. 2016)

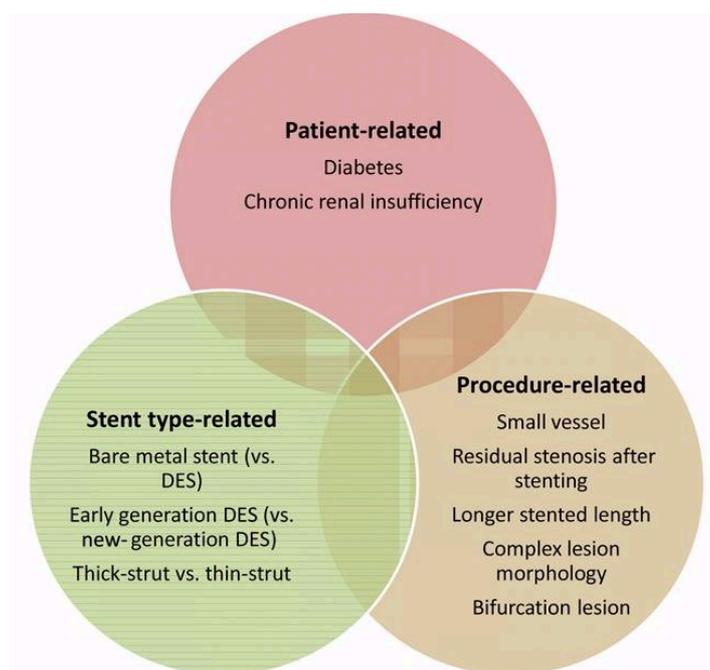


Abbildung 1.2 Risikofaktoren für In-Stent Restenosen. Diese können grob unterteilt werden in Faktoren, die abhängig vom Patienten, vom Stent oder von den Bedingungen während der Intervention sind. (Byrne et al. 2015)

1.5 Pathogenese von In-Stent Restenosen

1.5.1 Mechanismen bei der Entstehung einer In-Stent-Restenose

Die pathophysiologischen Prozesse bei der Entstehung einer Restenose nach PCI, insbesondere nach Implantation eines Stents, unterscheiden sich deutlich von denen einer de-novo-Stenose als Folge arteriosklerotischer Gefäßveränderungen. Es gibt eine Reihe von Faktoren, die zur Entstehung von Restenosen nach PCI beitragen können. Vor der Entwicklung von Stents, stellten die elastischen Rückstellkräfte der Koronararterien ein großes Problem dar. Infolge der Überdehnung der elastischen Fasern durch die PCI, konnte es auf diese Weise innerhalb von Sekunden bis Minuten nach der Prozedur zu einem Lumenverlust von bis zu 40% kommen. Obwohl auch die Implantation von Stents eine solche Überdehnung verursacht, konnte durch ihre gefäßstützende Funktion das Problem der elastischen Rückstellkräfte im Wesentlichen beseitigt werden. Auch der konstriktive Umbau der Gefäßwand (negatives Remodelling) als Ursache für Restenosen, verlor nach der Entwicklung von Stents an Bedeutung. Nachdem sich Stents in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit fest etabliert hatten, rückte jedoch ein anderer Mechanismus in den Vordergrund. Dabei handelt es sich um die neointimale Hyperplasie nach Verletzung der Gefäßwand. Diese bewirkt eine Entzündungsreaktion mit verstärktem Wachstum von Fibroblasten, sowie einer Hyperplasie glatter Muskelzellen. Zudem gibt es zunehmende Erkenntnisse über eine andere Form der Arteriosklerose, der Neoarteriosklerose, die ebenfalls an der Entwicklung von In-Stent-Restenosen beteiligt ist. (Byrne et al. 2015; Alfonso 2010) Daneben tragen auch technische Faktoren zur Entwicklung einer Restenose bei, zum Beispiel eine unvollständige Expansion des Stents, eine fehlerhafte Platzierung sowie Brüche im Material. Ferner gehören biologische Faktoren wie eine Resistenz gegenüber den antiproliferativen Substanzen und Hypersensitivitätsreaktionen zu den Ursachen. (Alfonso et al. 2014)

1.5.2 Unterschiede zwischen Restenosen in BMS und DES

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass sich die Pathomechanismen bei der Entstehung von In-Stent-Restenosen bei BMS und DES deutlich unterscheiden. Denn die Stenosen unterscheiden sich nicht nur im Hinblick auf morphologische Merkmale, sondern auch im Zeitpunkt ihres Auftretens und dem Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen. (Alfonso 2010; Byrne et al. 2013; Byrne et al. 2012) Bei DES spielt im Gegensatz zu BMS, die verzögerte Gefäßheilung durch die Freisetzung antiproliferativer Wirkstoffe eine wichtige

Rolle, was sich im zeitlichen Verlauf der Neointimabildung widerspiegelt. Nach Implantation eines BMS ist typischerweise nach ca. 6 Monaten ein Peak erreicht, im Anschluss bleibt der Zustand über die folgenden Monate und Jahre auf einem weitestgehend stabilen Niveau. Bei DES schreitet der Prozess der Neointimabildung hingegen über Jahre voran.

In angiographischen Untersuchungen weisen Restenosen nach DES und BMS unterschiedliche Verteilungsmuster auf. DES-Restenosen weisen am häufigsten ein fokales Verteilungsmuster auf, während Restenosen nach Implantation eines BMS vor allem ein diffuses Muster besitzen. (Byrne et al. 2015)

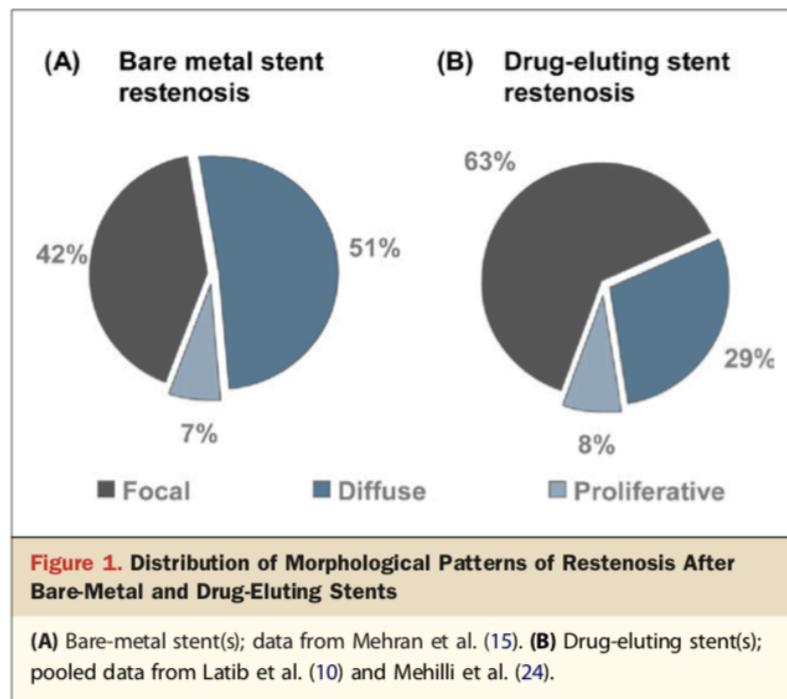


Abbildung 1.3 Unterschiedliche Verteilungsmuster von In-Stent Restenosen in BMS und DES. Restenosen in BMS weisen überwiegend ein diffuses Verteilungsmuster auf, in DES-Restenosen ist am häufigsten ein fokales Muster zu finden. (Kastrati und Byrne 2011)

Auch in der optischen Kohärenztomographie sind strukturelle Unterschiede zwischen den beiden Stenttypen sichtbar. BMS-Restenosen werden als homogenes Signalmuster dargestellt, dagegen ist für DES Restenosen ein geschichtetes oder inhomogenes Muster charakteristisch. (Byrne et al. 2015)

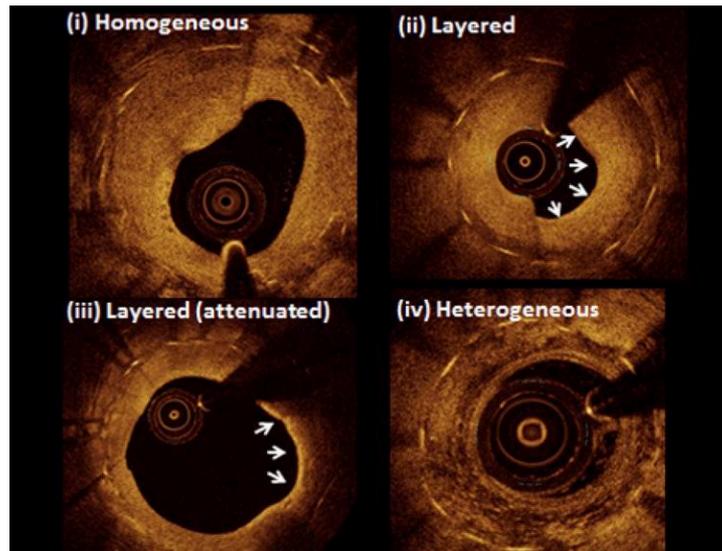


Abbildung 1.4 BMS- und DES-Restenosen in der optischen Kohärenztomographie. (i) Homogene Signalmuster bei einer BMS-Restenose. (ii – iv) Geschichtetes, abgeschwächtes oder heterogenes Signalmuster bei DES-Restenosen (Byrne et al. 2015)

Vom histopathologischen Standpunkt aus, zeichnen sich BMS-Restenosen durch eine vermehrte Hyperplasie glatter Muskelzellen, sowie eine relativ geringe Menge an Proteoglykanen aus. Bei DES ist dagegen der Anteil an glatten Muskelzellen gering, dafür besteht die neointimale Hyperplasie zu einem großen Teil aus Proteoglykanen. (Byrne et al. 2015)

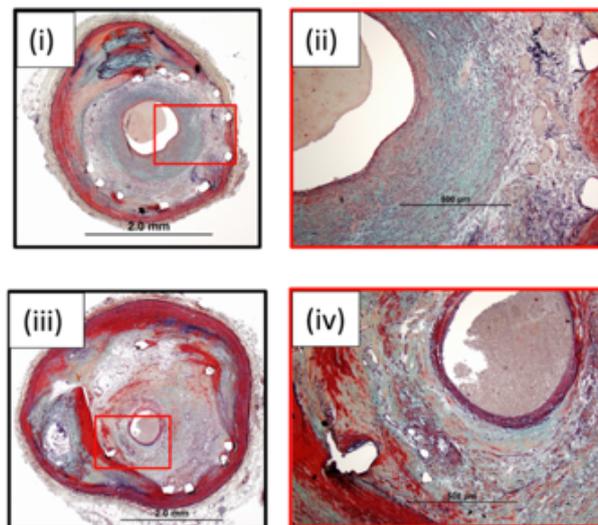


Abbildung 1.5 Histopathologie von In-Stent Restenosen. (i) BMS-Restenose in geringer Auflösung (ii) Hohe Auflösung einer BMS-Restenose mit vielen glatten Muskelzellen (iii) Restenose eines Sirolimus-beschichteten Stents in geringer Auflösung (iv) Hohe Auflösung einer Stentstrebe mit vielen Proteoglykanen in der Neointima, sowie Schaumzellen und Neovaskularisierungen (Byrne et al. 2015)

Proteoglykane sind dazu in der Lage Lipoproteine zu binden und könnten somit die Entwicklung einer Neoatheriosklerose verstärken. Dies könnte eine Erklärung dafür darstellen, dass Prozesse der Neoatheriosklerose in DES-Restenosen wesentlich häufiger und früher auftreten als in BMS. (Byrne et al. 2015)

1.6 Die Rolle der Neoarteriosklerose in der Entwicklung von In-Stent Restenosen

1.6.1 Morphologische Eigenschaften der Neoarteriosklerose

Histologisch ist für die Neoarteriosklerose eine große Menge lipidreicher Schaumzellen charakteristisch, teilweise mit einem nekrotischen Kern und/oder Kalzifizierungen in der Neointima. Die Ansammlungen von Schaumzellen stellen die früheste Manifestationsform der Neoarteriosklerose dar und befinden sich meist im Bereich der Stentstreben oder in der Nähe des Gefäßlumens. Diese können sich im weiteren Verlauf zu Fibroatheromen entwickeln, die vor allem an der Oberfläche des Gefäßlumens oder in den tieferen Schichten der Neointima zu finden sind. (Otsuka et al. 2015)

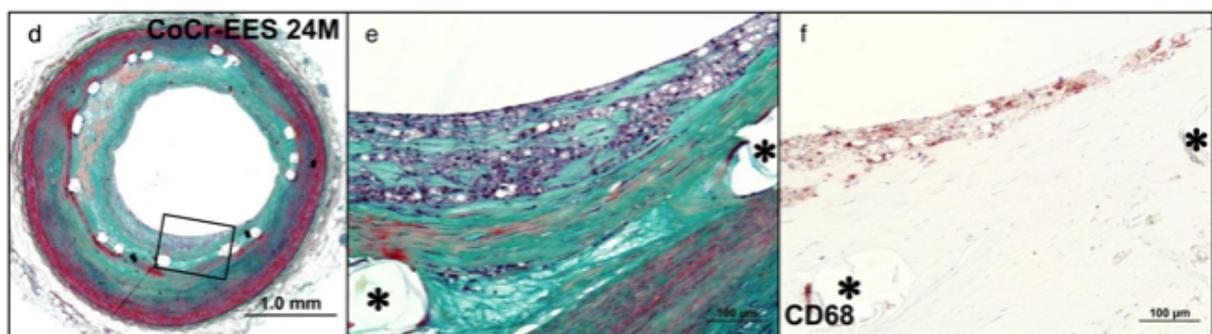


Abbildung 1.6 Histologische Darstellung neoarteriosklerotischer Veränderungen in einem Stent mit Cobalt-Chrom Beschichtung. (d-e) Ansammlungen von Schaumzellen. (f) Darstellung der Schaumzellen mithilfe von Anti-CD68 Antikörpern. (Otsuka et al. 2015)

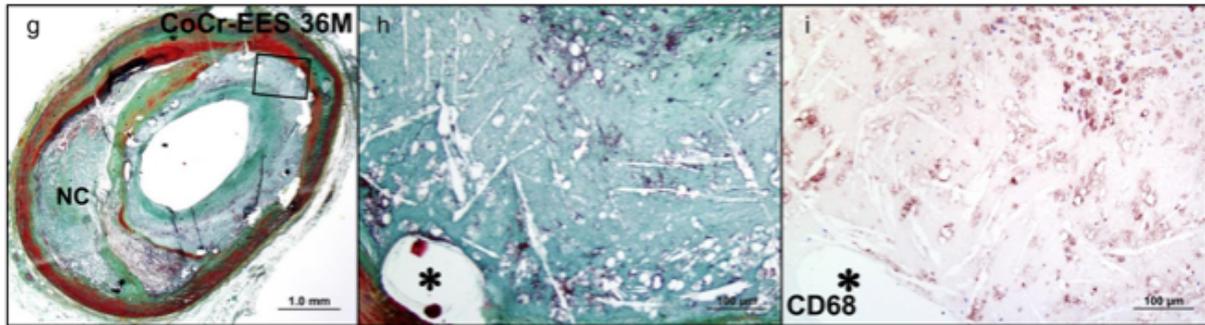


Abbildung 1.7 Neoarteriosklerotische Veränderungen in einem Stent mit Cobalt-Chrom Beschichtung. (g-h) Darstellung von Fibroatheromen. (i) Darstellung von Schaumzellen mithilfe von Anti-CD68 Antikörpern. (Otsuka et al. 2015)

Der nekrotische Kern besteht meist aus Ablagerungen von freiem Cholesterin und Abbauprodukten extrazellulärer Matrix. Das weitere Eindringen von Schaumzellen kann im Laufe der Zeit zu einem Ausdünnen der fibrösen Kappe und der Ausbildung von Fibroatheromen führen, die in einer Plaqueruptur resultieren können.

Die Kalzifizierungen in der Neointima variieren stark in ihren Eigenschaften und reichen von Mikrokalzifikationen bis hin zu fragmentierten und flächenhaften Kalzifizierungen. Die Entstehungsprozesse sind komplex, man geht jedoch heute davon aus, dass Mikrokalzifikationen auf die Apoptose von Schaumzellen und glatten Muskelzellen zurückgehen, während an fragmentierten und flächigeren Kalzifikationen vor allem Collagen und Extrazellulärmatrix beteiligt sind. Das Charakteristische an der Neoarteriosklerose im Zuge der Implantation von DES, stellt die Kalzifizierung von Fibrin dar. Diese scheint besonders bei der Verwendung von Paclitaxel-Beschichtungen aufzutreten. (Otsuka et al. 2015)

1.6.2 Entstehung der Neoarteriosklerose

Während der Entstehungsprozess der Arteriosklerose in nativen Koronargefäßen sich langsam über viele Jahre erstreckt, entwickelt sich die Neoarteriosklerose innerhalb von Stents wesentlich schneller, bereits Monate oder wenige Jahre nach Implantation. Dabei können diese Prozesse nach Implantation eines DES deutlich häufiger beobachtet werden, als nach BMS. In mehreren Autopsiestudien konnten erste neoarteriosklerotische Veränderungen in DES wesentlich früher beobachtet werden, als nach Einsatz von BMS - innerhalb von DES bereits vier Monate nach Implantation, bei BMS dagegen frühestens nach zwei Jahren. (Byrne et al. 2015) Die Entstehungsmechanismen dieser beschleunigten Form der Arteriosklerose sind bis heute noch nicht ausreichend erforscht, es wird jedoch eine beeinträchtigte

Endothelbildung nach Verletzung des Gefäßes durch den Stent, als Ursache vermutet. In diesen Gefäßabschnitten fällt eine geringere Anzahl von Zellkontakten, sowie eine verminderte Expression von antithrombotischen Molekülen und eine verringerte Bildung von Stickstoffmonoxid auf. Dies gilt vor allem für DES, was vermutlich auf die antiproliferative Wirkung der Stentbeschichtung zurückzuführen ist. Mangelnde Zellkontakte beeinträchtigen die Barrierefunktion des Endothels und erlauben somit einen vermehrten Einstrom von Lipoproteinen. Im Vergleich zu BMS, konnte in Tiermodellen nach Implantation eines DES zudem eine verminderte Expression von PECAM-1 und dem antithrombotischen Cofaktor Thrombomodulin beobachtet werden.

Die beeinträchtigte Gefäßheilung scheint somit eine zentrale Rolle im Entstehungsprozess der Nearteriosklerose zu spielen, es konnte jedoch keine Korrelation zwischen der Ausdehnung und dem Ausmaß der verzögerten Gefäßheilung nachgewiesen werden. So ist die Prävalenz der Nearteriosklerose bei DES der zweiten Generation vergleichbar mit der von DES der ersten Generation. Außerdem kann sich die Nearterioseklerose ebenfalls in BMS ausbilden, was nahelegt, dass abgesehen von der antiproliferativen Beschichtung, auch andere Faktoren eine Rolle spielen:

Die Implantation eines Stents bewirkt im betroffenen Gefäßabschnitt Störungen des Blutflusses, was wiederum die Scherspannung beeinflusst. Es gibt Hinweise darauf, dass diese Veränderungen zu einer Expression von ICAM-1 und VCAM-1 durch regenerierende Endothelzellen führen. Dies löst wiederum die Migration von Makrophagen in den subendothelialen Raum und ihre Entwicklung zu Schaumzellen aus.

Zusätzlich könnten auch die Polymer-Beschichtungen von Stents eine chronische Entzündungsreaktion begünstigen und somit zur Entwicklung einer Nearteriosklerose beitragen.

Die anhaltende Apoptose von Makrophagen und glatten Muskelzellen innerhalb des gestenteten Bereichs fördert die Entstehung eines nekrotischen Kerns. Dieser beruht bei der Nearteriosklerose vor allem auf der Apoptose von Makrophagen, im Gegensatz zur Arteriosklerose, für die ein Lipidkern charakteristisch ist. (Otsuka et al. 2015)

1.6.3 Nearteriosklerose - gemeinsame Endstrecke von spätem Stentversagen

Die Entwicklung hochauflösender intravaskulärer Bildgebungsmethoden wie der optischen Kohärenztomographie, erlaubt uns heute eine verbesserte Charakterisierung des Gewebes innerhalb von Stents. Anhand der Ausdehnung des Gewebes, der Homogenität, der Signaldämpfung und der Umrisse der Neointima, können neoarteriosklerotische

Veränderungen, Plaquerupturen und Erosionen leichter erkannt werden. Die Entwicklung neuer Techniken zur quantitativen Analyse der Signalintensität in der OCT, könnte in der Zukunft die Identifizierung solcher Gewebe noch verbessern.

In einer kleinen Studie, die mittels OCT Patienten mit später Stentthrombose untersuchte, konnten in 70% der Fälle neoarteriosklerotische Veränderungen nachgewiesen werden. Bei In-Stent-Restenosen sind es schätzungsweise 50% der Fälle. Trotz der begrenzten Datenlage, deuten die Ergebnisse aktueller Studien insgesamt darauf hin, dass die Neoarteriosklerose eine gemeinsame Endstrecke bei spätem Stentversagen darstellen könnte. (Byrne et al. 2015)

1.7 Möglichkeiten zur Behandlung von In-Stent-Restenosen

Trotz der Erprobung verschiedener Strategien für die Behandlung von In-Stent-Restenosen - von BMS und DES, konventioneller Ballonangioplastie, DEB sowie Cutting/Scoring Ballonkatheter, bis hin zu Brachytherapie, Rotablation und Atherektomie – bleibt die Frage nach der besten Therapie noch offen. (Siontis et al. 2015; Kokkinidis et al. 2017) Zum jetzigen Zeitpunkt werden DES der zweiten Generation und DEB als Mittel der Wahl empfohlen (Giacoppo et al. 2015; Siontis et al. 2015). EES lieferten sowohl in angiographischer als auch klinischer Hinsicht die besten Ergebnisse. Unabhängig von der Art des Stents, der den Stenosen zugrunde liegt, wiesen sie das geringste Risiko für erneute Restenosen und Revaskularisationen auf. (Siontis et al. 2015; Alfonso et al. 2018) Auch DEB besitzen eine gute Wirksamkeit bei der Behandlung von In-Stent-Restenosen, vergleichbar mit der von DES der ersten Generation. (Siontis et al. 2015; Unverdorben et al. 2009) Es gibt zwar nur wenige Studien in denen DEB direkt mit DES der zweiten Generation verglichen wurden, die bisherigen Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass die neueren DES effektiver sind. (Siontis et al. 2015; Kokkinidis et al. 2017; Alfonso et al. 2018) Eine mögliche Ursache für die geringere Wirkung von DEB, könnte die Beschichtung mit Paclitaxel sein, da es bei der Hemmung des neointimalen Wachstums weniger effektiv ist als „Limus“- Analoga. Außerdem könnten die Pharmakokinetik bei der Wirkstofffreisetzung und die begrenzte Zeit bei der Expansion des Ballons für die geringere Wirkung verantwortlich sein. Doch trotz der etwas geringeren Wirksamkeit, bieten DEB den Vorteil auf eine weitere Stentschicht zu verzichten. (Siontis et al. 2015; Stettler et al. 2007) Es wäre daher interessant einen Weg zu finden, die Effektivität von DEB zu verbessern.

2. Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit untersuchen wir im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie die Sicherheit und Effektivität einer Kombinationsbehandlung aus Scoring Balloon und DEB im Vergleich zur Standardtherapie, bestehend aus einer einfachen Ballonangioplastie. Dazu wurden insgesamt 252 Patienten aus vier Zentren in Deutschland mit In-Stent Restenose eingeschlossen. Nach der Therapie erfolgte über 12 Monate ein klinisches Follow Up, nach 6-8 Monaten wurde zudem eine erneute Koronarangiographie durchgeführt. Den primären Endpunkt stellte der prozentuale Durchmesser der Stenose in der Angiographie dar. Sekundäre Endpunkte waren die binäre Restenoserate, der Late Lumen Loss, das Auftreten von Todesfällen oder Myokardinfarkten, sowie Revaskularisationen und Thrombosen der Zielläsion innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss.

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte und aktiv kontrollierte Studie. Die Durchführung erfolgte an vier Zentren in Deutschland, dem Deutschen Herzzentrum München, dem Klinikum Rechts der Isar, dem Herzzentrum der Segeberger Kliniken und dem Krankenhaus Landshut-Achdorf, als Sponsor fungierte das Deutsche Herzzentrum München. Zu einem Teil wurde die Studie vom Unternehmen Biotronik AG mitfinanziert. Eingeschlossen wurden insgesamt 252 Patienten im Zeitraum zwischen Juni 2012 und Dezember 2014. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 zur Kontrollgruppe, die eine Behandlung mit einem Paclitaxel beschichteten Ballonkatheter (Pantera Lux; Biotronik, Bülach, Switzerland) erhielt oder der Interventionsgruppe die vor dem PEB zusätzlich mit einem Scoring Ballonkatheter (AngioSculpt; Spectranetics, Colorado Springs, CO, USA) behandelt wurde. Die Zuordnung wurde sofort nach der Entscheidung zur Durchführung einer PCI mithilfe von versiegelten Umschlägen die computergenerierte Randomisierungssequenzen enthielten. Die Studie entspricht den Kriterien der Deklaration von Helsinki sowie den Richtlinien zur „Guten Klinischen Praxis“ der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung und wurde von der Ethikkommission genehmigt.

3.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten die über 18 Jahre alt waren und eine $\geq 50\%$ Stenose nach Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents aufwiesen. Hierzu zählten Medikamentenbeschichtungen mit Sirolimus und seinen Derivaten wie z.B. Biolimus A9, Everolimus oder Zotarolimus. Zusätzlich mussten ischämische Symptome oder eine nachgewiesene Myokardischämie vorhanden sein. Alle Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

3.3 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit Hauptstammläsion, einem kardiogenen Schock oder einem akuten ST-Hebungsinfarkt innerhalb von 48 Stunden seit Symptombeginn. Weitere Ausschlusskriterien waren Malignome und andere Erkrankungen die mit einer Lebenserwartung von weniger als zwölf Monaten einhergehen oder zu einer Non-Compliance bezüglich des Studienprotokolls führen können. Ebenfalls wurden Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate ≤ 30 ml/min), Kontraindikationen für eine plättchenhemmende Medikation oder Paclitaxel, oder einer Schwangerschaft von der Studie ausgeschlossen.

3.4 Endpunkte und Definitionen

Primärer Endpunkt der Studie war der prozentuale Durchmesser der Stenose in der Angiographie nach sechs bis acht Monaten. Sekundäre Endpunkte waren die binäre Restenoserate, definiert als Stenosen die im Durchmesser $\geq 50\%$ betragen, sowie der Late Lumen Loss, der definiert ist als Differenz zwischen dem kleinsten Gefäßdurchmesser des betroffenen Segments nach der Intervention und dem kleinsten Durchmesser im angiographischen Follow-Up. Außerdem gehören das Auftreten von Todesfällen oder Myokardinfarkten, sowie Revaskularisationen und Thrombosen der Zielläsion innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss zu den sekundären Endpunkten.

3.5 Statistische Auswertung

Die Berechnung der Stichprobengröße beruhte auf folgenden Überlegungen: Nullhypothese war, dass sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigen würde. Als Alternativhypothese wurde eine Überlegenheit der Vorbehandlung mit einem Scoring Balloon angenommen. In dem Patientenkollektiv, das eine Vorbehandlung mit einem Scoring

Ballon erhielt, wurde ein Stenosedurchmesser von 26,25 % angenommen, in der Gruppe mit der Standardtherapie 35 %. Bei einem zweiseitigen α -Level von 0,05 und einer Power von 80% waren 101 Patienten pro Gruppe nötig, für den Fall, dass einige Patienten für das Follow-Up nicht zur Verfügung stehen würden, wurde die Stichprobengröße auf insgesamt 250 Patienten festgelegt. Alle Analysen basierten auf dem „intention-to-treat“ Prinzip und waren zweiseitig, als statistisch signifikant wurden p-Werte <0.05 festgelegt.

Stetige Variablen wurden als Mittelwert oder Median (25. – 75. Perzentile) angegeben, diskrete Variablen als absolute Anzahl oder Verhältnis (%). Für die Berechnung der Unterschiede zwischen den Gruppen wurde der Student'sche t-Test für stetige Daten und der Chi-Quadrat-Test oder Fischer's Exact-Test für diskrete Daten verwendet. Die kumulativen Ereignisraten wurden mithilfe der Kaplan-Meier Methode bestimmt und zum Vergleich der Zeit bis zum Ereigniseintritt zwischen den Gruppen wurde eine Cox-Regressionsanalyse angewandt.

Die Berechnung der Stichprobengröße wurde mit der Software nQuery Advisor (Statistical Solutions, Cork, Ireland) durchgeführt, alle anderen Analysen mit der Software S-PLUS, Version 4.5 (S-PLUS, Insightful Corp, Seattle, WA, USA).

3.6 Peri - und postinterventionelle Therapie

Alle Patienten erhielten vor der Prozedur eine orale Aufsättigungsdosis eines ADP-Rezeptor Antagonisten. Während der Intervention wurde den Patienten beider Kollektive intravenös Aspirin und Heparin, mit oder ohne Glykoprotein Inhibitor oder Bivalirudin verabreicht. Nach der Behandlung wurde allen Patienten 100mg/d Aspirin lebenslang und ein oraler ADP-Rezeptor Antagonist für mindestens sechs Monate verschrieben. Andere Medikamente zur Behandlung von Herz-und Kreislauferkrankungen wie z.B. Betablocker, ACE-Hemmer und Statine wurden nach Ermessen der jeweiligen Hausärzte der Patienten eingenommen.

3.7 Nachsorge Protokoll

In den ersten 24 Stunden nach der Intervention und danach täglich bis zur Entlassung wurden bei jedem Patienten ein EKG angefertigt sowie aus Blutproben die kardialen Marker Troponin T, CK und CK-MB bestimmt und ein kleines Blutbild erstellt.

Zu festgelegten Zeitpunkten wurde ein klinisches Follow-Up durchgeführt. Dies erfolgte mithilfe von Telefonbefragungen oder einer persönlichen Vorstellung im Krankenhaus nach jeweils 30 Tagen, sowie nach einem Jahr und zwei Jahren. Hierbei wurden Informationen über den Gesundheitszustand und Krankenhausaufenthalte der Patienten gesammelt sowie

nach der Verträglichkeit und Einnahme der verordneten Medikation gefragt. Ein besonderes Augenmerk richtete sich auf das Auftreten von Todesfällen, Myokardinfarkten und Revaskularisationen der Zielläsionen (sowohl PCI als auch Bypass), ebenso wie Blutungen die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Bluttransfusion notwendig machten. Außerdem wurden alle Patienten darum gebeten sich nach sechs bis acht Monaten zu einer erneuten Koronarangiographie vorzustellen.

3.8 Datenmanagement

Alle relevanten Daten wurden vom Personal des Klinischen Daten Management Zentrums (ISARESEARCH Zentrum, München, Deutschland) gesammelt und in eine Datenbank übertragen.

Alle Ereignisse wurden von einem verblindeten Prüfungskomitee beurteilt und klassifiziert. Die Angiogramme wurden digitalisiert und off-line im Core Labor für quantitative Koronarangiographie des ISARESEARCH Centers mithilfe eines Computerprogramms zur automatischen Auswertung von Angiogrammen (QAngio XA version 7.1, Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Netherlands) analysiert. Die Auswertung wurde von erfahrenen Ärzten vorgenommen, die ebenfalls verblindet waren. Die Messungen erfolgten an einzelnen Projektionen, in denen die Läsionen am besten dargestellt waren, jeweils vor und nach der Intervention, sowie zur Nachsorge nach sechs bis acht Monaten. Zur Kalibrierung wurde die kontrastmittelgefüllte Katheterspitze verwendet. Die Grenzen des zu analysierenden Segmentbereichs liegen 5 mm proximal und distal des therapierten Bereichs. Die Morphologie der Läsion wurde nach den modifizierten Kriterien von Mehran et al. beurteilt. Die Quelldaten einschließlich EKGs, Laborwerten, Arztbriefen und angiographischen Untersuchungen befinden sich im ISARESEARCH Zentrum.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 252 Patienten in die Studie eingeschlossen, die Interventionsgruppe (n = 125) erhielt eine Behandlung mit einem Scoring Balloon gefolgt von einer Paclitaxel beschichteten Ballonangioplastie, die Kontrollgruppe (n = 127) erhielt die konventionelle Behandlung mit einer Paclitaxel beschichteten Ballonangioplastie alleine. In Tabelle 4.1 sind die Baseline Charakteristika in den beiden Patientenkollektiven dargestellt, es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 4.1 Baseline Patienten Charakteristika*

	Scoring-balloon	Kontrolle
<i>Patienten</i>	n = 125	n = 127
Alter	69.4±9.5	69.4±10.4
Weibliches Geschlecht	25 (20.0)	16 (12.6)
Diabetes mellitus	51 (40.8)	55 (43.3)
insulinpflichtig	24 (19.2)	20 (15.8)
Hypertension	71 (56.8)	81 (63.8)
Hyperlipidämie	110 (88.0)	105 (82.7)
Raucher (derzeitig)	19 (15.2)	23 (18.1)
Frühere Myokardinfarkte	56 (44.8)	68 (53.5)
Frühere Bypass Chirurgie	18 (14.4)	17 (13.4)
Anzahl der erkrankten Gefäße		
1 Gefäßerkrankung	17 (13.6)	14 (11.0)
2 Gefäßerkrankung	19 (15.2)	24 (18.9)
3 Gefäßerkrankung	89 (71.2)	89 (70.1)
Klinische Präsentation		
Akutes Koronarsyndrom	31 (24.8)	29 (22.8)
Ejektionsfraktion †	52.9±11.2	52.9±11.4

**es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen; die Daten sind als Mittelwert ± SD oder Anzahl (Prozent) dargestellt;*

† Die Daten sind für 71.8% des Studienkollektivs vorhanden (181 Patienten)

Tabelle 4.2 zeigt die Charakteristika der Läsionen und Interventionsverfahren. Im Hinblick auf die Morphologie der Läsionen unterschieden sich die Patientenkollektive nicht signifikant voneinander (P=0.80). In beiden Gruppen wiesen die In-Stent Restenosen überwiegend ein fokales Muster (170 Läsionen = 67.5 %) auf. Der Anteil der Patienten die nach Protokoll behandelt wurden waren in beiden Kollektiven gleich. Sechs Läsionen in der Scoring Balloon Gruppe und fünf Läsionen in der Kontrollgruppe mussten im Verlauf zusätzlich mit einem Stent versorgt werden (P=0.80). Auch in Bezug auf die übrigen Merkmale zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 4.2 Baseline Charakteristika der Läsionen und Interventionen*

	Scoring-balloon	Control
<i>Läsionen</i>	n = 125	n = 127
Zielgefäß		
Ramus interventricularis anterior	44 (35.2)	52 (41.0)
Ramus circumflexus	35 (28.0)	38 (29.9)
rechte Koronararterie	46 (36.8)	37 (29.1)
Morphologie der Restenose		
Fokal und randständig	14 (11.2)	16 (12.6)
Fokal und zentral	70 (56.0)	71 (55.9)
multifokal	12 (9.6)	9 (7.1)
diffus	23 (18.4)	28 (22.1)
proliferativ	2 (1.6)	1 (0.8)
okklusiv	4 (3.2)	2 (1.6)
Index Stent Typ		
...bare-metal	0 (0.0)	1 (0.8)
...biolimus-eluting†	14 (11.2)	16 (12.6)
...everolimus-eluting‡	74 (59.2)	77 (60.6)
...sirolimus-eluting§	31 (24.8)	25 (19.7)
...zotarolimus-eluting¶	6 (4.8)	8 (6.3)

Bifurkation	36 (28.8)	34 (27.0)
Gefäßgröße (mm)	2.96±0.50	2.89±0.48
Stenosedurchmesser, pre (%)	65.7±14.1	67.2±12.2
Minimaler Lumen Durchmesser, pre (mm)	1.01±0.46	0.94±0.36
<i>Interventionen</i>		
Nach Protokoll behandelt	119 (95.2)	120 (94.5)
Pre-dilation	120 (96.0)	122 (96.1)
Balloon Druck, max (atm)	14.2±3.7	14.2±3.8
Minimaler Lumen Durchmesser, post (mm)	2.37±0.47	2.28±0.40
Stenosedurchmesser, post (%)	21.6±9.5	22.3±9.9

**es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen; die Daten sind dargestellt als Mittelwert ± SD oder Anzahl (Prozent), basierend auf der In-Stent Analyse*

†Biolimus-beschichtete Stents = Biomatrix, Nobori; ‡Everolimus-beschichtete Stents = Promus, Xience; §Sirolimus-beschichtete Stents = Cypher, Orsiro, Polymer-freie Sirolimus-beschichtete Stents, resorbierbare Polymer Sirolimus-beschichtete Stents, Probucol- und Sirolimus-beschichtete Stents (Dual-DES), ¥Zotarolimus-beschichtete Stents = Endeavor, Rolute

4.1 Angiographisches Follow Up

Angiographische Follow Up Daten waren für 203 von den eingeschlossenen 252 Patienten (80.6 %) vorhanden, diese sind in Tabelle 4.3 dargestellt.

Tabelle 4.3 Angiographisches Follow Up nach 6-8 Monaten

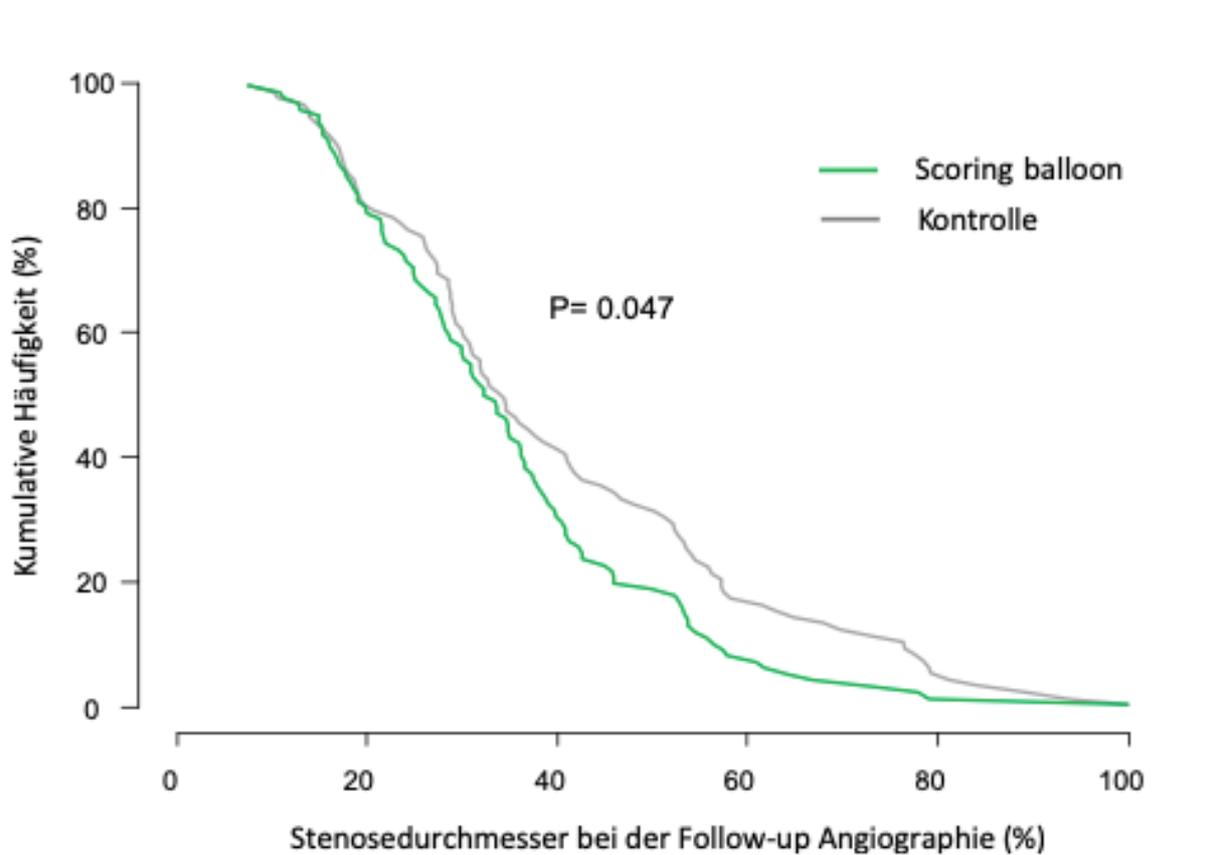
	Scoring-balloon	Kontrolle	p-Wert
<i>Läsionen</i>	n = 103	n = 100	
Durchmesser der Stenose (%), im Segment	35.0±16.8	40.4±21.4	0.047
Minimaler Lumen Durchmesser (mm), im Segment	1.95±0.55	1.77±0.68	0.032
Später Lumenverlust (mm)	0.31±0.59	0.41±0.74	0.27

Erneute binäre Restenose	19 (18.5)	32 (32.0)	0.026
<i>Charakteristika der erneut aufgetretenen Restenosen</i>			
	n = 19	n = 32	
Durchmesser der Stenose (%)	62.5±12.4	66.8±14.0	0.28
...Länge der Läsion	10.7±4.6	9.9±5.5	0.58
...Morphologie der Restenose			0.22
.....fokal randständig	1 (5.3)	1 (3.1)	
.....fokal zentral	12 (63.2)	18 (56.3)	
.....multifokal	2 (10.5)	1 (3.1)	
.....diffus	3 (15.8)	10 (31.3)	
.....proliferativ	0 (0.0)	1 (3.1)	
.....okklusiv	1 (5.3)	1 (3.1)	

Die Daten sind dargestellt als Mittelwert \pm SD oder Anzahl (Prozent), basierend auf der In-Segment Analyse

Hinsichtlich des primären Endpunkts, zeigte die Scoring Balloon Gruppe signifikant niedrigere prozentuale Stenosedurchmesser im betroffenen Segment als die Kontrollgruppe (35.0±16.8% versus 40.4±21.4%; P=0.047).

Abbildung 8 Primärer Endpunkt: Prozentuale Stenosedurchmesser bei der Follow-Up Angiographie nach 6-8 Monaten



Bei der Analyse von Untergruppen, die im Vorfeld festgelegt wurden, konnte kein Zusammenhang zwischen dem primären Endpunkt und der Behandlungsgruppe festgestellt werden. In den Untergruppen wurden Merkmale wie Geschlecht, Alter, vorhandener Diabetes Mellitus, Gefäßgröße, Morphologie der Restenose und Medikamentenbeschichtung des initial eingesetzten Stents (Everolimus- versus Non-Everolimus-Beschichtung) betrachtet ($P_{\text{Interaktion}} > 0.45$ in allen Fällen).

Auch die binäre Restenoserate war in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (19 Patienten [18.5%] versus 32 Patienten [32.0%]; $P=0.026$).

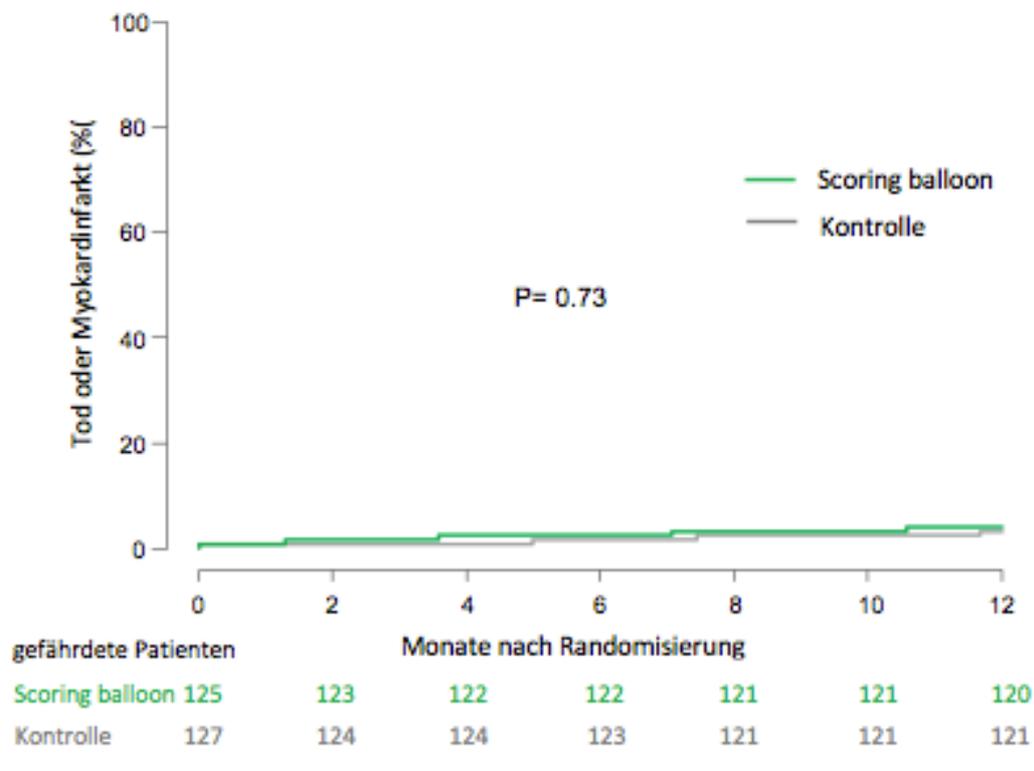
In Bezug auf den späten Lumenverlust waren die Ergebnisse beider Gruppen vergleichbar (0.31 ± 0.59 mm versus 0.41 ± 0.74 mm; $P=0.27$).

Die Morphologie in erneut aufgetretenen Restenosen unterschied sich nicht wesentlich, in beiden Gruppen zeigte sich vor allem ein fokales Muster, 76.8% in der Scoring Balloon Gruppe und 75.6% in der Kontrollgruppe.

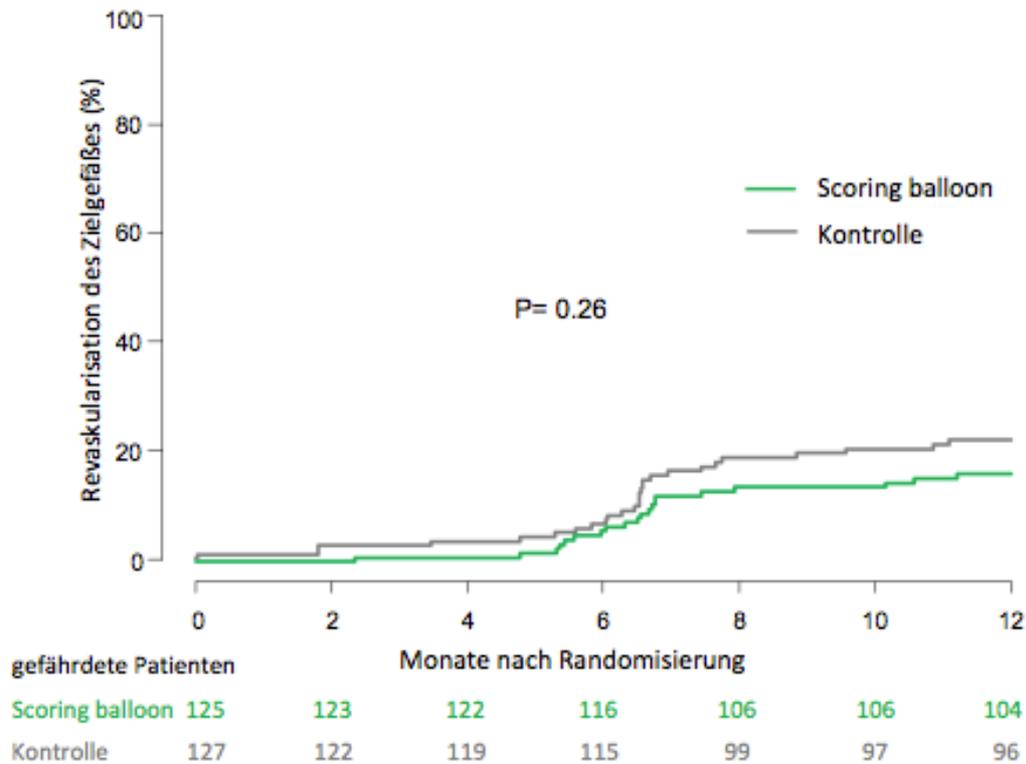
4.2 Klinisches Follow Up

Klinische Follow Up Daten waren nach einem Jahr von 98.8 % der eingeschlossenen Patienten verfügbar, dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Scoring Balloon Gruppe und Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Sowohl im Hinblick auf die Sterblichkeit (1.6% versus 1.6%; $P>0.99$) als auch auf das Auftreten von Myokardinfarkten (3.2% versus 1.6%; $P=0.42$) oder das kombinierte Auftreten von Tod und Myokardinfarkt (4.0% versus 3.4%; $P=0.73$) waren die Ergebnisse vergleichbar (Figure 2).

Abbildung 4.1 Auftreten von Tod oder Myokardinfarkten im klinischen Follow-Up



In der Scoring Balloon Gruppe war eine geringere Anzahl von Zielläsion Revaskularisationen notwendig als in der Kontrollgruppe, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant (16.2% versus 21.8%; $P=0.25$).

Abbildung 4.2 Anzahl von Zielgefäßrevaskularisationen im klinischen Follow-Up

In keiner der beiden Kollektive trat eine Stentthrombose auf, als auch in diesem Punkt gab es keinen signifikanten Unterschied.

In Tabelle 4 sind noch einmal die Daten zu allen klinischen Endpunkten nach einem Jahr dargestellt.

Tabelle 4 Klinische Ergebnisse nach einem Jahr

	Scoring-balloon	Kontrolle	p-Wert
Tod	2 (1.6)	2 (1.7)	>0.99
Myokard Infarkt	4 (3.2)	2 (1.6)	0.42
Tod und Myokardinfarkt	5 (4.0)	4 (3.2)	0.73
Zielläsion Revaskularisation	20 (16.2)	27 (21.8)	0.26
Tod, Myokardinfarkt, Zielläsion Revaskularisation	23(18.4)	29 (23.3)	0.35
Sichere oder wahrscheinliche Stentthrombose†	0 (0.0)	0 (0.0)	NA

Die Daten sind als Anzahl (Prozentangaben sind Kaplan-Meier Schätzungen) angegeben;

NA = nicht anwendbar

5. Diskussion

Trotz der Tatsache, dass DES eine effektive Behandlungsmethode darstellen, werden wir in Zukunft zunehmend mit Restenosen nach DES Implantation konfrontiert werden, da sich ihre Anwendung fortwährend ausdehnt und BMS im weitesten Sinne durch sie verdrängt wurden. Ergebnisse von verschiedenen randomisierten Studien und Registerstudien deuten darauf hin, dass Restenosen nach DES eine größere Herausforderung für die Behandlung darstellen als Restenosen nach BMS. (Habara et al. 2015; Mehilli et al. 2010; Steinberg et al. 2009; Byrne et al. 2013) Grund dafür sind maßgebliche Unterschiede im Entstehungsprozess von Restenosen zwischen DES und BMS. (Alfonso et al. 2014)

In randomisierten, aktiv kontrollierten Studien erwies sich eine Therapie mit DCB bei Patienten mit Restenose nach Implantation eines DES als vielversprechend, vor allem im Vergleich mit DES der ersten Generation oder einer einfachen Ballonangioplastie. (Byrne et al. 2013; Habara et al. 2013; Rittger et al. 2012; Xu et al. 2014) Auch im Langzeit Follow-Up konnte die Effektivität und Sicherheit dieser Behandlung bestätigt werden. (Kufner et al. 2015; Rittger et al. 2015; Xu et al. 2016)

In der aktuellen RIBS IV Studie wurden DCB mit EES verglichen. Hierbei zeigten EES bessere angiographische Ergebnisse als DCB, außerdem waren in Folge weniger Revaskularisationen notwendig. (Alfonso et al. 2018) Netzwerk Metaanalysen zu Behandlungsstrategien von In-Stent Restenosen zufolge, stellen Everolimus beschichtete Stents und DEBs aktuell die besten Therapien dar. (Siontis et al. 2015; Giacoppo et al. 2015) Zwar ist die antirestenotische Wirkung von Everolimus beschichteten Stents in geringem Maße der von DEBs überlegen, es ist jedoch nicht klar ob dies bei allen Patienten das Einsetzen einer zusätzlichen Stent-Schicht rechtfertigt. Zumal eine frühere randomisierte Studie im Langzeit Follow-Up, mögliche Sicherheitsbedenken bei der Verwendung von Paclitaxel beschichteten Stents der ersten Generation weckte. (Kufner et al. 2015)

Vor diesem Hintergrund wurde in ISAR DESIRE 4 untersucht, inwieweit die Wirksamkeit einer Therapie mit einem DEB durch eine Modifikation der Intima mithilfe von Scoring Balloonkathetern verbessert werden kann. Es ist erwiesen, dass die Präparation der Läsion vor Einsatz des DEBs eine wesentliche Rolle für den Erfolg der Behandlung spielt. (Byrne et al. 2014) So erleichtert eine sorgfältige Vordehnung den Transport des Medikaments in das Gewebe, indem die Kontaktfläche zwischen DEB und Plaque vergrößert wird. Außerdem legen präklinische Daten nahe, dass eine mäßige lokal begrenzte Schädigung der Gefäßwand zu einem verbesserten Transport und Aufnahme des antirestenotischen Medikaments beitragen könnte. (Joner et al. 2011; Radke et al. 2011) Die alleinige Verwendung von

Scoring Ballonkathetern bei der Behandlung von In-Stent-Restenosen erwies sich hingegen als enttäuschend, wenngleich es Hinweise darauf gibt, dass sie während des Eingriffs durch eine effektivere Verdrängung des umgebenden Gewebes einige kurzfristige Vorteile bieten. (Albiero et al. 2004; Park et al. 2010; Muramatsu et al. 2001)

Die wesentlichen Erkenntnisse aus ISAR DESIRE 4 sind folgende: Patienten die nach der Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents eine Restenose entwickelten, zeigten nach der Kombinationsbehandlung mit einem Scoring Balloon und einem medikamentenbeschichtetem Ballonkatheter signifikant überlegene Ergebnisse in der Follow Up Angiographie gegenüber den Patienten, die die Standardtherapie mit einem Paclitaxel beschichteten Ballonkatheter erhielten. Beide Behandlungsstrategien erwiesen sich aus klinischer Sicht als sehr sicher und zeichneten sich durch vergleichbar niedrige Ereignisraten aus. Der Unterschied war zwar relativ gering – es war im Mittel eine Reduktion des prozentualen Stenose-Durchmessers um 5 % - diese kleine Errungenschaft könnte aber für Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer erneuten Restenose von klinischer Relevanz sein. Nach näherer Betrachtung der Kurven zu den prozentualen Stenosedurchmessern im Follow Up wird deutlich, dass vor allem das erneute Auftreten von hochgradigen Restenosen vermindert wird, was sich in einer signifikanten Reduktion der binären Restenoserate widerspiegelt. Zudem waren in der Scoring Balloon Gruppe nach der Intervention weniger erneute Revaskularisationen notwendig, wenngleich dieser Unterschied nicht signifikant war. Das Ausmaß an spätem Lumenverlust war ebenfalls geringer, aber auch hier konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Die Wirkung der Scoring Balloons basiert vermutlich auf der verbesserten Aufnahme und Ausbreitung des Paclitaxels des nachfolgenden Ballonkatheters. Diese Annahme wird gestützt durch die Beobachtung, dass post-prozedural in der Angiographie keine wesentlichen Unterschiede auftraten, sodass akute Effekte wohl eine untergeordnete Rolle spielten.

Bei der Interpretation der klinischen Ergebnisse sind folgende Dinge zu bedenken. Trotz der signifikant niedrigeren Rate an binären Restenosen in der Scoring Balloon Gruppe, unterschieden sich die Patientenkollektive nicht im Hinblick auf die Anzahl von Zielläsion Revaskularisationen (16.8% versus 22.6%, $P = 0.25$). Dies liegt vermutlich darin begründet, dass diese Studie für klinische Endpunkte nicht gepowert ist. Zum Nachweis einer klinischen Relevanz einer Vorbehandlung mit Scoring Ballonkathetern sind Studien mit mehr Patienten erforderlich. Erwähnenswert ist zudem die geringe Zahl an unerwünschten Ereignissen in beiden Patientenkollektiven, sowie das fehlende Auftreten von Stentthrombosen. Diese Ergebnisse stimmen überein mit aktuellen Studien zur Therapie mit DCB und bestätigen ihre Sicherheit. Die Empfehlung für die Dauer einer dualen

Plättchenhemmung betrug, gemäß der aktuellen klinischen Erfahrungen, mindestens sechs Monate.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollten folgende Limitationen berücksichtigt werden:

Zum einen wurden nur Patienten untersucht, die eine Restenose nach der Implantation eines Stents mit Sirolimus, Biolimus A9, Everolimus oder Zotarolimus Beschichtung entwickelten. Auch wenn diese Stents die überwältigende Mehrheit der Stents in der klinischen Praxis darstellen, sind die Ergebnisse nicht auf Patienten übertragbar, denen Stents mit anderer Medikamentenbeschichtung implantiert wurden.

Desweiteren waren Patienten mit ST-Hebungsinfarkt oder einer Stenose des Hauptstamms von der Studie ausgeschlossen, sodass die Daten auch nicht auf dieses Patientenkollektiv übertragen werden können.

Es gab zudem keine einheitlichen Bestimmungen für die technische Durchführung der Scoring Balloon Angioplastie.

Die Ergebnisse bezüglich des primären Endpunktes beruhen zwar auf Analysen von nur 80.6 % der Patienten, bei Studien mit angiographischen Endpunkten ist es aber häufig der Fall, dass nicht das gesamte Patientenkollektiv für das Follow up verfügbar ist. Solche Daten haben sich bei angiographischen Follow Up Raten von über 80% als zuverlässig erwiesen, und es hat sich gezeigt, dass angiographische Endpunkte gute Indikatoren für klinische Wirksamkeit darstellen. (Kuntz et al. 1992; Mauri et al. 2005; Pocock et al. 2008)

Darüber hinaus muss bedacht werden, dass Studien mit angiographischem Follow Up die Tendenz haben, Raten an Revaskularisationen hoch zu treiben, sodass sekundäre klinische Endpunkte mit Bedacht interpretiert werden müssen. (Uchida et al. 2010) Obwohl es sich um eine doppelt verblindete Studie handelt, war den Patienten und den Behandlern zum Zeitpunkt der Follow-Up Angiographie die Zuteilung zu den jeweiligen Gruppen bekannt.

Zudem ist die Größe der Stichprobe nicht gepowert für die Beurteilung von Interaktionseffekten.

Auch wenn die Patienten beider Gruppen die Empfehlung erhielten, für mindestens sechs Monate eine duale plättchenhemmende Medikation einzunehmen, kann die Compliance der Patienten letztlich nicht sicher beurteilt werden.

Zu guter letzt, wurde in der vorliegenden Studie kein Vergleich zu einer Behandlung mit DES angestellt, dies sollte daher in zukünftigen Studien untersucht werden.

6. Schlussfolgerungen

In ISAR DESIRE 4 konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit In-Stent Restenosen durch die Kombinationsbehandlung mit einem Scoring Balloon und einem DEB bessere angiographische Ergebnisse im Follow Up erzielt werden, als durch die Standardtherapie mit einem DEB allein. Beide Behandlungsstrategien erwiesen sich als sicher insgesamt traten in nur wenige unerwünschte Ereignisse auf.

7. Ausblick

7.1 Mögliche Zukunftsperspektiven in der Entwicklung von medikamentenbeschichteten Ballonkathetern

7.1.1 Medikamentenbeschichtete Scoring Ballonkatheter

Nachdem sich die Kombination eines Scoring Ballonkatheters mit einem DCB in ISAR DESIRE 4 bewährte, könnte die Verwendung eines medikamentenbeschichteten Scoring Ballonkatheters als 2 in 1 Instrument, ähnlich dem in PATENT-C, Vorteile in Bezug auf Praktikabilität, Zeitaufwand und Komplikationen bringen. In PATENT-C erwiesen sich Scoring Ballonkatheter mit Paclitaxel-Beschichtung gegenüber unbeschichteten Scoring Ballonkathetern in der Behandlung von BMS Restenosen im Hinblick auf späten Lumenverlust und Zielläsionrevaskularisationen als überlegen. Zur Einschätzung der zukünftigen Rolle solcher Instrumente, bedarf es jedoch noch weiterer Untersuchungen in de-Novo-Stenosen und DES-Restenosen, sowie Vergleiche zu konventionellen DEB. (Scheller et al. 2016)

7.1.2 Sirolimus-freisetzender Ballonkatheter

Vor dem Hintergrund, dass sich beim Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents, limus-Formulierungen als effektiver gegenüber Paclitaxel erwiesen haben, liegt die Vermutung nahe, dass es sich mit Ballonkathetern ähnlich verhält. Die Entwicklung eines solchen Sirolimus-freisetzenden Ballonkatheters stellte jedoch aufgrund der Unterschiede in der Pharmakokinetik im Vergleich zu Paclitaxel lange Zeit eine Herausforderung dar. Mittlerweile wurde ein Sirolimus-freisetzender Ballonkatheter entwickelt und im Rahmen der SABRE-Studie getestet. Dieser besitzt im Gegensatz zu Paclitaxel-freisetzenden

Ballonkathetern keine Beschichtung, sondern das Sirolimus wird in Form von Nanopartikeln durch Mikroporen abgegeben. In der Studie wurde der Katheter bei der Behandlung von BMS- und DES-Restenosen mit einer einfachen Ballonangioplastie verglichen und war im Hinblick auf den späten Lumenverlust, der den primären Endpunkt der Studie darstellte, überlegen. Auch in puncto Sicherheit konnte sich der Katheter, zumindest in dieser kleinen Studie, bewähren. Für eine abschließende Bewertung werden weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv benötigt, außerdem muss sich der Katheter auch im Vergleich mit den Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern bewähren. (Verheye et al. 2017)



Abbildung 8.1 „Virtue“ Sirolimus freisetzender Ballonkatheter. Darstellung der Mikroporen mithilfe von Wasser. (Verheye et al. 2017)

7.2 Die Rolle intravaskulärer Bildgebungsmethoden

Lange Zeit galt die Koronarangiographie als Goldstandard für die Darstellung von Gefäßen. Die zweidimensionale Ansicht ist jedoch nicht dazu in der Lage, die Morphologie des Gewebes im Detail zu beurteilen. Dagegen ermöglichen intravaskuläre Bildgebungsmethoden eine tomographische Darstellung des Gefäßlumens, sowie der Ausdehnung und Zusammensetzung arteriosklerotischer Plaques. Auf diese Weise kann das Erkennen einer klinisch relevanten Stenose erleichtert, sowie das Risiko für das mögliche Auftreten späterer Komplikationen besser abgeschätzt werden. Zudem kann mithilfe dieser Verfahren eine zuverlässigere Aussage über die Gefäßgröße getroffen und somit die Auswahl der richtigen Stentgröße, sowie die Expansion und Apposition eines Stents optimiert werden. (Mintz und Guagliumi 2017; Raber et al. 2018)

In mehreren Studien konnte in vielerlei Hinsicht eine Überlegenheit von IVUS-gestützten Stentimplantationen gegenüber der Koronarangiographie demonstriert werden. So konnte mithilfe des IVUS ein größeres postprozedurale Gefäßlumen erreicht werden, nach der

Intervention waren weniger Revaskularisationen notwendig, außerdem traten weniger Stentthrombosen und kardiovaskuläre Todesfälle auf.

Ein moderneres Verfahren stellt die optische Kohärenztomographie dar. Zu ihrem Einsatz existieren momentan nur begrenzt Studiendaten, doch die bisherigen Ergebnisse legen nahe, dass die optische Kohärenztomographie ähnliche Vorteile wie der IVUS gegenüber der konventionellen Angiographie bietet. (Rabet et al. 2018)

Auch bei der Behandlung von Restenosen erwiesen sich der intravaskuläre Ultraschall und die optische Kohärenztomographie als hilfreich, indem die zugrundeliegenden mechanischen Faktoren für die ISR besser beurteilt werden können. So können z.B. neointimale Hyperplasien, die den Stent behindern, sowie eine mangelnde Stentexpansion oder Randeffekte im Bereich der Stentenden dargestellt werden. Außerdem wird die Lamina externa besser sichtbar, die sonst von den Stentstreben verdeckt wird. Damit kann die Einschätzung des Gefäßlumens erleichtert und die Stentexpansion optimiert werden. Die optische Kohärenztomographie erlaubt sogar eine noch bessere räumliche Auflösung als es mit intravasalem Ultraschall der Fall ist. Verbleibende Plaques hinter dem Stent können aufgrund der geringeren Gewebeeindringtiefe zwar schlechter eingesehen werden, die OCT ermöglicht aber eine detailliertere Darstellung der Stentstreben, der Oberfläche des Gefäßlumens, der Neointima und insbesondere von neoarteriosklerotischen Veränderungen. Dies könnte uns in Zukunft die Etablierung neuer Klassifikationsysteme für In-Stent-Restenosen und die Ableitung von Behandlungsalgorithmen erlauben. (Alfonso et al. 2014; Neumann et al. 2018)

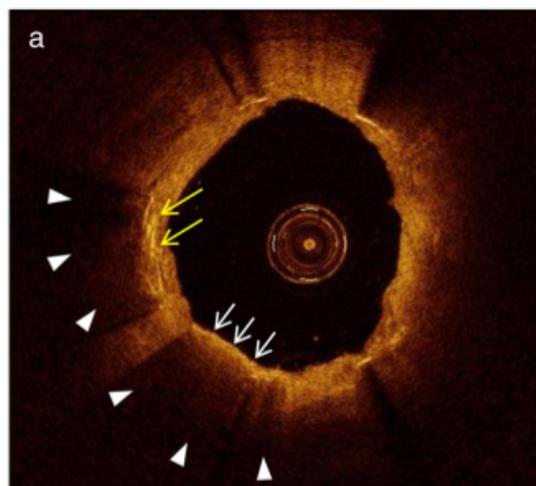


Abbildung 8.2 Darstellung neoarteriosklerotischer Veränderungen in der optischen Kohärenztomographie. Bereiche mit Ansammlungen von Schaumzellen, die charakteristisch für die Neoarteriosklerose sind, stellen sich als dünnes helles

Signal (weiße Pfeile) mit einer Signaldämpfung (weiße Pfeilspitzen) dar. (Otsuka et al. 2015)

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Klassifikation von In-Stent Restenosen nach Mehran et al.	10
Abbildung 1.2 Risikofaktoren für In-Stent Restenosen	11
Abbildung 1.3 Unterschiedliche Verteilungsmuster von In-Stent Restenosen.....	13
Abbildung 1.4 BMS- und DES-Restenosen in der optischen Kohärenztomographie.....	14
Abbildung 1.5 Histopathologie von In-Stent Restenosen	14
Abbildung 1.6 Histologische Darstellung neoarteriosklerotischer Veränderungen in einem Stent mit Cobalt-Chrom Beschichtung	15
Abbildung 1.7 Neoarteriosklerotische Veränderungen in einem Stent mit Cobalt-Chrom Beschichtung	16
Abbildung 8 Primärer Endpunkt: Prozentuale Stenosedurchmesser bei der Follow-Up Angiographie nach 6-8 Monaten.....	27
Abbildung 4.1 Auftreten von Tod oder Myokardinfarkten im klinischen Follow-Up.....	28
Abbildung 4.2 Anzahl von Zielgefäßrevaskularisationen im klinischen Follow-Up.....	29
Abbildung 8.1 „Virtue“ Sirolimus freisetzender Ballonkatheter	34
Abbildung 8.2 Darstellung neoarteriosklerotischer Veränderungen in der optischen Kohärenztomographie.....	35

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 Klassifikation von In-Stent Restenosen nach Mehran et al.....	10
Tabelle 4.1 Baseline Patienten Charakteristika	23
Tabelle 4.2 Baseline Charakteristika der Läsionen und Interventionen.....	24
Tabelle 4.3 Angiographisches Follow Up nach 6-8 Monaten.....	25
Tabelle 4 Klinische Ergebnisse nach einem Jahr	29

10. Literaturverzeichnis

- Albiero, R., S. Silber, C. Di Mario, C. Cernigliaro, S. Battaglia, B. Reimers, A. Frasheri, V. Klauss, J. M. Auge, P. Rubartelli, M. C. Morice, A. Cremonesi, J. Schofer, A. Bortone, A. Colombo and R. Investigators (2004). "Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT)." J Am Coll Cardiol **43**(6): 943-949
doi: [10.1016/j.jacc.2003.09.054](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.054)
- Alfonso, F. (2010). "Treatment of drug-eluting stent restenosis the new pilgrimage: quo vadis?" J Am Coll Cardiol **55**(24): 2717-2720
doi: [10.1016/j.jacc.2010.03.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.026)
- Alfonso, F., R. A. Byrne, F. Rivero and A. Kastrati (2014). "Current treatment of in- stent restenosis." J Am Coll Cardiol **63**(24): 2659-2673
doi: [10.1016/j.jacc.2014.02.545](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.545)
- Alfonso, F., M. J. Perez-Vizcayno, J. Cuesta, B. Garcia Del Blanco, A. Garcia-Touchard, J. R. Lopez-Minguez, M. Masotti, J. Zueco, A. Cequier, M. Velazquez, R. Moreno, V. Mainar, A. Dominguez, C. Moris, E. Molina, F. Rivero, P. Jimenez-Quevedo, N. Gonzalo, C. Fernandez-Perez and R. I. S. Investigators (2018). "3-Year Clinical Follow-Up of the RIBS IV Clinical Trial: A Prospective Randomized Study of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis in Coronary Arteries Previously Treated With Drug-Eluting Stents." JACC Cardiovasc Interv **11**(10): 981-991
doi: [10.1016/j.jcin.2018.02.037](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.02.037)
- Buccheri, D., D. Piraino, G. Andolina and 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
doi: [10.21037/jtd.2016.10.93](https://doi.org/10.21037/jtd.2016.10.93)
- Byrne, R. A., M. Joner, T. Tada and A. Kastrati (2012). "Restenosis in bare metal and drug-eluting stents: distinct mechanistic insights from histopathology and optical intravascular imaging." Minerva Cardioangiol **60**(5): 473-489
- Byrne, R. A., S. Cassese, T. Windisch, L. A. King, M. Joner, T. Tada, J. Mehilli, J. Pache and 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
doi: [10.4244/EIJV9i7A132](https://doi.org/10.4244/EIJV9i7A132)
- 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 and 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
doi: [10.1016/s0140-6736\(12\)61964-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61964-3)

- Byrne, R. A., M. Joner, F. Alfonso and A. Kastrati (2014). "Drug-coated balloon therapy in coronary and peripheral artery disease." *Nat Rev Cardiol* **11**(1): 13-23
doi: [10.1038/nrcardio.2013.165](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.165)
- Byrne, R. A., Joner, M., & Kastrati, A. (2015). Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *European heart journal*, *36*(47), 3320–3331.
doi: [10.1093/eurheartj/ehv511](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511)
- Cassese, S., R. A. Byrne, T. Tada, S. Pinićek, M. Joner, T. Ibrahim, L. A. King, M. Fusaro, K. L. Laugwitz and A. Kastrati (2014). "Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography." *Heart* **100**(2): 153-159
doi: [10.1136/heartjnl-2013-304933](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304933)
- Otsuka, F., R. A. Byrne, K. Yahagi, H. Mori, E. Ladich, D. R. Fowler, R. Kutys, E. Xhepa, A. Kastrati, R. Virmani and M. Joner (2015). "Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment." *Eur Heart J* **36**(32): 2147-2159
doi: [10.1093/eurheartj/ehv205](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv205)
- Giacoppo, D., G. Gargiulo, P. Aruta, P. Capranzano, C. Tamburino and 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
doi: [10.1136/bmj.h6364](https://doi.org/10.1136/bmj.h6364)
- 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 and M. Yoshino (2011). "Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis." *JACC Cardiovasc Interv* **4**(2): 149-154
doi: [10.1016/j.jcin.2010.10.012](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.10.012)
- Habara, S., K. Kadota, T. Shimada, M. Ohya, H. Amano, Y. Izawa, S. Kubo, Y. Hyodo, S. Otsuru, D. Hasegawa, T. Tada, H. Tanaka, Y. Fuku, T. Goto and K. Mitsudo (2015). "Late Restenosis After Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty Occurs in Patients With Drug-Eluting Stent Restenosis." *J Am Coll Cardiol* **66**(1): 14-22
doi: [10.1016/j.jacc.2015.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.002)
- Joner, M., R. A. Byrne, J. M. Lapointe, P. W. Radke, G. Bayer, K. Steigerwald and E. Wittchow (2011). "Comparative assessment of drug-eluting balloons in an advanced porcine model of coronary restenosis." *Thromb Haemost* **105**(5): 864-872
doi: [10.1160/th10-11-0698](https://doi.org/10.1160/th10-11-0698)
- Kastrati, A. and R. Byrne (2011). "New roads, new ruts: lessons from drug-eluting stent restenosis." *JACC Cardiovasc Interv* **4**(2): 165-167
doi: [10.1016/j.jcin.2010.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.11.008)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879810009222?via%3Dihub>

- Kastrati, A., M. Joner and S. Kufner (2018). "What Treatment Should We Dare in Patients With In-Stent Restenosis?" *JACC Cardiovasc Interv* **11**(3): 284-286
doi: [10.1016/j.jcin.2017.11.024](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.11.024)
- Kokkinidis, D. G., S. W. Waldo and E. J. Armstrong (2017). "Treatment of coronary artery in-stent restenosis." *Expert Rev Cardiovasc Ther* **15**(3): 191-202
doi: [10.1080/14779072.2017.1284588](https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1284588)
- 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 and 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
doi: [10.1016/j.jcin.2015.01.031](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.01.031)
- Kufner, S., E. Xhepa, C. Lutter, S. Cassese and M. Joner (2017). "Optical coherence tomography in drugeluting stent restenosis: a technique in need of a strategy." *Minerva Cardioangiol* **65**(1): 61-67
doi: [10.23736/S0026-4725.16.04241-9](https://doi.org/10.23736/S0026-4725.16.04241-9)
- Kuntz, R. E., R. D. Safian, M. J. Levine, G. J. Reis, D. J. Diver and D. S. Baim (1992). "Novel approach to the analysis of restenosis after the use of three new coronary devices." *J Am Coll Cardiol* **19**(7): 1493-1499
doi: [10.1016/0735-1097\(92\)90609-Q](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90609-Q)
- Kuntz, R. E. and D. S. Baim (1993). "Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms." *Circulation* **88**(3): 1310-1323
doi: [10.1161/01.CIR.88.3.1310](https://doi.org/10.1161/01.CIR.88.3.1310)
- 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 and R. E. Kuntz (2005). "Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in sirolimus-eluting stents." *Circulation* **111**(3): 321-327
doi: [10.1161/01.CIR.0000153356.72810.97](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000153356.72810.97)
- Mehilli, J., R. A. Byrne, K. Tiroch, S. Piniack, S. Schulz, S. Kufner, S. Massberg, K. L. Laugwitz, A. Schomig, A. Kastrati and I.-D. Investigators (2010). "Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study." *J Am Coll Cardiol* **55**(24): 2710-2716
doi: [10.1016/j.jacc.2010.02.009](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.009)
- 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 and M. B. Leon (1999). "Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome." *Circulation* **100**(18): 1872-1878
doi: [10.1161/01.cir.100.18.1872](https://doi.org/10.1161/01.cir.100.18.1872)
- Mintz, G. S. and G. Guagliumi (2017). "Intravascular imaging in coronary artery disease." *Lancet* **390**(10096): 793-809

doi: [10.1016/s0140-6736\(17\)31957-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31957-8)

- Muramatsu, T., R. Tsukahara, M. Ho, Y. Ito, K. Hirano, H. Ishimori, M. Matushita and M. Nakano (2001). "Efficacy of cutting balloon angioplasty for in-stent restenosis: an intravascular ultrasound evaluation." *J Invasive Cardiol* **13**(6): 439-444
- 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 and M. O. Zembala (2018). "[2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]." *Kardiol Pol* **76**(12): 1585-1664
doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394)
- Otsuka, F., R. A. Byrne, K. Yahagi, H. Mori, E. Ladich, D. R. Fowler, R. Kutys, E. Xhepa, A. Kastrati, R. Virmani and M. Joner (2015). "Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment." *Eur Heart J* **36**(32): 2147-2159
doi: [10.1093/eurheartj/ehv205](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv205)
- Pocock, S. J., A. J. Lansky, R. Mehran, J. J. Popma, M. P. Fahy, Y. Na, G. Dangas, J. W. Moses, T. Pucelikova, D. E. Kandzari, S. G. Ellis, M. B. Leon and G. W. Stone (2008). "Angiographic surrogate end points in drug-eluting stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials." *J Am Coll Cardiol* **51**(1): 23-32
doi: [10.1016/j.jacc.2007.07.084](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.084)
- 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 and 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." *EuroIntervention* **14**(6): 656-677
doi: [10.1093/eurheartj/ehy285](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy285)
- 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 and 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
doi: [10.1016/j.jacc.2012.01.015](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.015)
- 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 and 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
doi: [10.1016/j.jcin.2015.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.07.023)

- Scheller, B., U. Speck, C. Abramjuk, U. Bernhardt, M. Bohm and G. Nickenig (2004). "Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis." *Circulation* **110**(7): 810-814
doi: [10.1161/01.CIR.0000138929.71660.E0](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000138929.71660.E0)
- Scheller, B., T. Fontaine, N. Mangner, S. Hoffmann, K. Bonaventura, Y. P. Clever, D. Chamie, R. Costa, G. Gershony, B. Kelsch, M. Kutschera, P. Genereux, B. Cremers, M. Bohm, U. Speck and A. Abizaid (2016). "A novel drug-coated scoring balloon for the treatment of coronary in-stent restenosis: Results from the multi-center randomized controlled PATENT-C first in human trial." *Catheter Cardiovasc Interv* **88**(1): 51-59
doi: [10.1002/ccd.26216](https://doi.org/10.1002/ccd.26216)
- 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 and S. Windecker (2015). "Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis." *Lancet* **386**(9994): 655-664
doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60657-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60657-2)
- 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 and 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
doi: [10.1016/j.amjcard.2008.09.107](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.09.107)
- Stefanini, G. G. and D. R. Holmes, Jr. (2013). "Drug-eluting coronary-artery stents." *N Engl J Med* **368**(3): 254-265
doi: [10.1056/NEJMra1210816](https://doi.org/10.1056/NEJMra1210816)
- Stettler, C., S. Wandel, S. Allemann, A. Kastrati, M. C. Morice, A. Schomig, M. E. Pfisterer, G. W. Stone, M. B. Leon, J. S. de Lezo, J. J. Goy, S. J. Park, M. Sabate, M. J. Suttorp, H. Kelback, C. Spaulding, M. Menichelli, P. Vermeersch, M. T. Dirksen, P. Cervinka, A. S. Petronio, A. J. Nordmann, P. Diem, B. Meier, M. Zwahlen, S. Reichenbach, S. Trelle, S. Windecker and P. Juni (2007). "Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis." *Lancet* **370**(9591): 937-948
doi: [10.1016/S0140-6736\(07\)61444-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61444-5)
- 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 and 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
doi: [10.1016/j.jcin.2017.06.021](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.06.021)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936879817312396?via%3Dihub>

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir die Vollendung meiner Promotion ermöglichten:

Herrn Prof. Kastrati danke ich für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe meine Promotionsarbeit anfertigen zu können.

Herrn Dr. Kufner möchte ich herzlich für das interessante Promotionsthema, seine hervorragende Betreuung, sowie für seine wertvollen Ratschläge und Anregungen danken.

Meiner Arbeitsgruppe danke ich für die angenehme und hilfsbereite Arbeitsatmosphäre.

Ganz besonders gilt mein Dank meinen Eltern für ihre fortwährende Unterstützung und ihren Zuspruch.