

Aus dem Bereich  
Klinische Medizin  
Klinik für Innere Medizin III  
Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Böhm)  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Klinische Ergebnisse eines medikamentenbeschichteten  
Ballonkatheters in koronaren de novo Läsionen und In-Stent-  
Restenosen  
-eine retrospektive unizentrische Registerstudie**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2016

vorgelegt von

**Saskia Zavettori**

geb. am 06.08.1988 in Wippra

***Für meine Eltern und Großeltern***

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Summary.....	7
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>9</b>
2.1 Koronare Herzerkrankung .....	9
2.1.1 Ätiologie der KHK .....	9
2.1.2 Pathogenese der KHK.....	10
2.2 Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA).....	11
2.2.1 Die Restenose nach PTCA.....	11
2.2.2 Ansätze zur Prävention und Therapie der Restenose .....	12
2.2.2.1 Koronare Stents .....	12
2.2.2.2 Medikamentenfreisetzende Stents (Drug Eluting Stents).....	13
2.2.2.3 Intrakoronare Bestrahlung .....	14
2.2.2.4 Medikamentenbeschichtete Ballonkatheter.....	14
2.3 Zielsetzung und Fragestellung .....	15
<b>3 Patienten und Methoden .....</b>	<b>16</b>
3.1 Patientenpopulation.....	16
3.2 Klinische und kardiovaskuläre Charakteristika.....	17
3.3 Statistische Analyse .....	19
3.4 Definitionen .....	20
3.4.1 Definition der Risikofaktoren für die Koronare Herzkrankheit.....	20
3.4.2 Definition der kardiovaskulären Charakteristika .....	21
3.4.3 Definition der interventionellen Charakteristika .....	23
3.4.4 Definition des Follow-up .....	25
3.4.5 Primärer Endpunkt .....	26
3.4.6 Sekundäre Endpunkte .....	26
3.4.6.1 Tod.....	27
3.4.6.2 Myokardinfarkt.....	28
3.4.6.3 Erneute Revaskularisierung .....	29

3.4.6.4	Gefäßthrombose.....	30
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
4.1	Betrachtung der gesamten Patientenpopulation.....	33
4.1.1	Merkmale der verwendeten SeQuent™ Please DCB Katheter .....	33
4.1.2	Risikofaktoren und kardiovaskuläre Charakteristika .....	34
4.1.3	Interventionelle Charakteristika .....	35
4.1.4	Nachuntersuchung .....	36
4.2	Betrachtung <i>de novo</i> Läsion versus ISR .....	37
4.2.1	Merkmale der verwendeten SeQuent™ Please Ballonkatheter .....	38
4.2.2	Risikofaktoren und kardiovaskuläre Charakteristika bei ISR.....	39
4.2.3	Interventionelle Charakteristika .....	41
4.2.4	Nachuntersuchung .....	43
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>48</b>
5.1	Diskussion der Methodik .....	48
5.1.1	Statistische Methoden .....	48
5.1.2	Datenerhebung und Auswertung.....	49
5.2	Diskussion der Ergebnisse .....	51
5.2.1	Risikofaktoren.....	51
5.2.2	Vergleich der Homburger Patienten mit anderen Studien .....	52
5.2.3	Vergleich der Ergebnisse .....	54
5.2.3.1	Allgemein .....	54
5.2.3.2	Endpunkte Major Adverse Cardiac Events, Target Lesion Revascularization, Target Lesion Failure.....	59
5.2.3.3	Endpunkte Myokardinfarkt, Gefäßthrombose und Tod.....	65
5.2.3.4	Vergleich der läsionsspezifischen Charakteristika.....	69
5.2.3.5	Vergleich der Ballon-spezifischen Charakteristika .....	72
5.3	Schlussfolgerung.....	73
5.4	Limitationen des Registers .....	73

<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>80</b>
7.1	Abkürzungsverzeichnis .....	80
7.2	Tabellenverzeichnis .....	82
7.3	Abbildungsverzeichnis .....	83
7.4	Danksagung .....	84
7.5	Eidesstattliche Erklärung .....	85
7.6	Lebenslauf.....	86

# 1 Zusammenfassung

In bisher publizierten Studien erwiesen sich medikamentenbeschichtete Ballonkatheter (drug coated balloon-DCB) sicher und effektiv bei der Therapie von koronaren In-Stent-Restenosen (ISR), dabei besonders in Restenosen von Bare Metal Stents (BMS). Zur weiteren Anwendung dieser speziellen Ballonkatheter in *de novo* Läsionen, komplexen Läsionen sowie bei Patienten mit höherem Risikoprofil existieren nur wenige Untersuchungen mit geringer Patientenzahl und eher kurzer Nachbeobachtungszeit. Ziel der vorliegenden Registerstudie ist es, Daten aus dem klinischen Alltag für die Behandlung der Koronaren Herzkrankheit mit DCB zu erhalten, ohne spezielle Patientengruppen auszuschließen. Dabei werden *de novo* Läsionen und In-Stent-Restenosen (ISR) im Vergleich betrachtet.

Diese Studie umfasst Daten von 822 Patienten, die im Zeitraum vom 16.03.2009 bis zum 30.12.2011 mit insgesamt 1.116 medikamentenbeschichteten Ballonkathetern (SeQuent™ Please, B. Braun®, Melsungen, Deutschland) behandelt worden sind.

Die Beobachtungsziele der Studie waren das Auftreten von MACE (Major Adverse Cardiac Events, umfasst Target Lesion Revascularization-TLR, Target Lesion Failure-TLF, Myokardinfarkt, kardial bedingter Tod und Gefäßthrombose) nach im Mittel 28 Monaten sowie die Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode.

Die Basisdaten der beiden Patientengruppen *de novo* Läsionen versus In-Stent-Restenosen unterschieden sich zum Teil signifikant. Die ISR-Gruppe wies einen höheren Anteil kardiovaskulärer Risikofaktoren auf. Nach 2 Jahren gab es signifikante Unterschiede in der MACE-Rate zwischen beiden Gruppen. Dabei traten TLR, TLF und kardialer Tod häufiger nach Restenosen als nach *de novo* Läsionen auf.

Bezüglich der ereignisfreien Überlebenszeit ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen feststellen, wenngleich immer eine zahlenmäßig höhere Ereignisrate in der ISR-Gruppe zu finden war.

Die vorliegende Arbeit zeigt mit der publizierten Literatur vergleichbare Ergebnisse. Im Vergleich zu randomisierten Studien lagen unserer Untersuchung Patienten mit schlechteren Eingangsvoraussetzungen vor.

Außerdem umfasst unsere MACE-Definition mehr Kriterien als die meisten Vergleichsstudien. Unsere Studie integriert sowohl TLR als auch TLF in die Definition, welche großen Einfluss auf die MACE-Rate hatten.

Insgesamt war sowohl die Behandlung von *de novo* Läsionen als auch von ISR mit dem SeQuent™ Please DCB sicher und effektiv. Die Patienten mit *de novo* Läsionen benötigten jedoch weniger Revaskularisierungen (TLR und TLF), starben seltener aufgrund einer kardialen Ursache und erlitten somit insgesamt weniger häufig ein MACE als die Patienten der ISR-Gruppe. Bezüglich der Ereignisse Myokardinfarkt, Gefäßthrombose und allgemeiner Tod gab es zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

## 1.1 Summary

Several randomized clinical trials demonstrated safety and efficacy of paclitaxel-coated balloon (DCB) angioplasty for treatment of in-stent-restenosis (ISR), especially in bare-metal stent restenosis. The use of drug-coated balloons in the treatment of *de novo* lesions and higher risk lesions was investigated predominantly in some small randomized clinical trials limited by short follow-up and strictly defined clinical situations. Therefore the aim of this study was to assess drug-coated balloon angioplasty in a real-world population suffering from coronary artery disease at long-term follow-up with focusing on *de novo* lesions and in-stent-restenosis.

From March 2009 to December 2011 a total of 822 patients treated with 1,116 SeQuent™ Please DCB (B. Braun®, Melsungen, Germany) were included. The endpoints of this study were the occurrence of Target Lesion Revascularization and MACE (Major adverse cardiac events including Target Lesion Revascularization, Target Lesion Failure, myocardial infarction, cardiac death and vessel thrombosis) after a mean time of 28 months as well as time-to-event data analysis using Kaplan-Meier curves.

Baseline characteristics of included patients showed significant differences between patients with *de novo* lesions and patients with ISR. The percentage of cardiovascular risk factors was considerably higher in patients with ISR.

After 2 years there were significant different MACE rates in ISR and *de novo* group caused by a higher rate of TLR, TLF and cardiac death in the ISR group.

Referring to event-free survival there were no significant differences between the two groups despite of higher event rates represented in the ISR group.

Event rates in our registry were comparable to published data. In comparison to randomized trials our patients presented worse conditions concerning cardiac risk profile and medical history. Furthermore, with a view to comparable trials, our definition of MACE contained more event criteria. So our definition integrated both TLR and TLF, which had a great impact on the occurrence of MACE.

Overall, the use of SeQuent™ Please balloon angioplasty was safe and effective both in *de novo* lesions and in-stent-restenosis. However, patients with *de novo* lesions required less revascularization (TLR, TLF) and also died more seldom because of cardiac reasons. Therefore they had a lower rate of MACE than compared to the ISR group. Regarding myocardial infarction, vessel thrombosis and death from any cause there was no difference between *de novo* and ISR group.



## **2 Einleitung**

### **2.1 Koronare Herzerkrankung**

Unter der Koronaren Herzerkrankung (KHK) versteht man die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzarterien. Durch Koronarstenosen, die den Blutfluss limitieren, entsteht eine Koronarinsuffizienz, das heißt ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot. Je nach Schweregrad treten Beschwerden unter Belastung oder in Ruhe auf. Das klinische Bild reicht von stabiler Angina Pectoris über das Akute Koronarsyndrom (hierunter fallen instabile Angina Pectoris, der ST-Hebungsinfarkt STEMI und der Nicht-ST-Hebungsinfarkt NSTEMI) bis hin zu ischämisch bedingten Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod, je nach Ausprägung der Erkrankung [1].

#### **2.1.1 Ätiologie der KHK**

Das Krankheitsbild der KHK sowie der akute Myokardinfarkt als dessen Folge gelten weiterhin als führende Erkrankungen bzw. Todesursachen in der westlichen Welt, allein in Deutschland sind sie für über 14% der Todesfälle verantwortlich [2]. Im Jahr 2012 starben 71.655 Menschen in Deutschland aufgrund einer chronischen Myokardischämie, sowie 52516 Menschen an den Folgen eines akuten Herzinfarktes [2].

Durch zahlreiche großangelegte epidemiologische Studien wie z.B. der Framingham Heart Study konnten Risikofaktoren für die koronare Herzerkrankung gesichert werden. Dazu zählen die sogenannten Hauptrisikofaktoren wie Nikotin, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, familiäre Disposition und Lebensalter. Ebenfalls assoziiert werden unter anderem die stammbetonte Adipositas, körperliche Inaktivität, weitere Lipidstoffwechselstörungen (z.B. Lp(a)-Erhöhung) [3], männliches Geschlecht und periphere Gefäßerkrankungen [4] [5]. Dabei stellen Alter, Geschlecht und familiäre Disposition nicht beeinflussbare Risikofaktoren dar, während die übrigen Faktoren zumindest in bestimmtem Umfang als beeinflussbar gelten.

### **2.1.2 Pathogenese der KHK**

Wichtigste Bedingung für die Entstehung der Koronarstenose und damit der Koronaren Herzerkrankung ist die Atherosklerose. Nach heutigen Erkenntnissen entsteht diese bereits im Jugendalter in Form von „Fatty streaks“, also Lipidablagerungen in den Gefäßen (hauptsächlich modifiziertes LDL-Cholesterin), die mit dem Alter zunehmen [6]. Liegen nun kardiale Risikofaktoren wie oben aufgeführt vor oder kommt es zu mechanischen Verletzungen im Gefäß, entsteht eine endotheliale Dysfunktion, das heißt eine Funktionsstörung der innersten Schicht der Arterienwand. In deren Rahmen verändern sich Adhäsions- und Permeabilitätseigenschaften und das Endothel produziert verstärkt lokale Substanzen wie Zytokine und Wachstumsfaktoren. Unter dem Einfluss dieser Substanzen entwickeln sich im Laufe der Zeit die „Fatty Streaks“ zu stabilen Plaques, die einen Kern aus Makrophagen, Leukozyten und Lipiden enthalten und zu relevanten Stenosen des betroffenen Gefäßes führen. Diese Gefäßverengung kann je nach Schweregrad die physiologische Koronarreserve erheblich beeinträchtigen [7]. Somit ist das Herz nicht mehr in der Lage, den Blutfluss bei Belastung so zu steigern, dass auch dann eine adäquate koronare Sauerstoffversorgung gewährleistet ist. Aus dieser Minderdurchblutung des Herzmuskels resultiert das klinische Bild der Angina Pectoris, welche je nach Ausprägung unter starker oder bereits leichter Belastung auftritt. Im weiteren zeitlichen Verlauf wird der Plaque durch von Makrophagen freigesetzte Enzyme ausgedünnt (instabiler Plaque) und es kann zur Ruptur und somit zum Verschluss des Gefäßes kommen [7]. Infolgedessen entsteht eine instabile Angina Pectoris bzw. ein akuter Myokardinfarkt [8] [9].

Obwohl die Koronare Herzkrankheit immer noch für die meisten Todesfälle in der Bundesrepublik verantwortlich ist, ist diese Zahl doch seit einigen Jahren rückläufig [10].

Ein wichtiger Grund hierfür ist neben der verbesserten Prävention, das heißt Lebensstilveränderungen und damit Reduktion von Risikofaktoren, sicher auch die verbesserte invasive Therapie mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA), welche seit einigen Jahren mit Stentimplantationen und medikamentenbeschichteten Ballons kombiniert wird [11] [12] [13].

## **2.2 Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)**

Die Erweiterung der menschlichen Herzkranzgefäße mittels Ballonkatheter (PTCA) wurde 1977 von Andreas Grützinger erstmalig durchgeführt [14]. Auch heute noch ist die Restenosierung, das heißt die Wiederverengung der behandelten Gefäße, das größte Problem dieser Therapie, abgesehen von den akut auftretenden thrombotischen Komplikationen. Während in älterer Literatur für die damals noch alleinig durchgeführte PTCA Restenosierungsraten von 30% und mehr angegeben wurden [15], konnten diese bereits mit der Entwicklung der Bare Metal Stents (BMS) auf rund 20% gesenkt werden [15]. Restenosierungsraten von 14-20% wurden - abhängig vom verwendeten Medikament - nach Verwendung von Drug Eluting Stents (DES) beschrieben [16]. Einen weiteren großen Fortschritt in der Behandlung und Prävention der Restenose stellen die Drug Coated Balloons (DCB) dar. In der Pilotstudie von 2006 konnte durch die Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern bei der Behandlung restenosierter Stents eine Restenosierungsrate von nur 5% erreicht werden [12].

### **2.2.1 Die Restenose nach PTCA**

Der Begriff Restenose wird definiert als erneute Reduktion des Gefäßlumens nach einem interventionellen Eingriff. Da dabei das Gefäß verletzt wird, werden im Anschluss an die Behandlung zahlreiche zelluläre und molekulare Reaktionen aktiviert [17] [18]. So kommt es durch die Gefäßüberdehnung durch den Ballonkatheter innerhalb der ersten Stunde nach Intervention zum sogenannten „Elastic Recoil“, das heißt einer initialen Wiedereinengung des Gefäßlumens durch elastische Fasern.

Außerdem treten über einen mehrmonatigen Zeitraum eine Verkleinerung und damit ein Remodelling der Membrana elastica externa auf. Durch diese strukturelle Veränderung des Endothelverbandes kommt es zur Adhäsion von Thrombozyten und zu deren Aggregation über Fibrinogen-Bindungen.

Somit wird die Bildung einer Neointima auf dem Boden einwandernder Gefäßmuskelzellen sowie Kollagen- und extrazellulärer Matrixsynthese ermöglicht.

Die Aktivierung von Thrombozyten führt über mitogene Faktoren zur Einwanderung von Gefäßmuskelzellen aus der Media. Dabei entwickelt sich eine Entzündungsreaktion, die ihrerseits die Proliferation der Gefäßmuskelzellen anregt.

Die so entstandene Neointima ist schließlich für die Restenose des Gefäßlumens verantwortlich. Hierbei wird zur Definition meist eine angiographisch nachweisbare Lumeneinengung von mindestens 50% angenommen. Aufgrund des Risikos einer wiederholten PTCA für den Patienten (schwer zu stillende Blutung der Arteria femoralis 1-5%, Myokardinfarkt 1-2%, Tod etwa 0,1%) ist die Reduktion der Restenosierungsrate eines der bedeutendsten Ziele in der interventionellen Kardiologie [19].

## **2.2.2 Ansätze zur Prävention und Therapie der Restenose**

Anschließend werden einige Möglichkeiten zur Behandlung der Restenose aufgeführt.

### **2.2.2.1 Koronare Stents**

Die Verwendung koronarer Stents (Bare Metal Stents-BMS) erweiterte das Spektrum der interventionellen Kardiologie und senkte die Rate der auftretenden Restenosen [15]. Ein Stent als implantierbares Metallgeflecht, welches per Ballonkatheter in das Gefäß eingebracht wird, ermöglicht eine initiale Vergrößerung des Lumens in der PTCA [20] [15] und fixiert die Intima im Fall einer Dissektion [21] [22].

Zur Zeit werden knapp 90% der jährlich mehr als 300.000 stattfindenden Koronarinterventionen in Deutschland mithilfe einer Stentimplantation durchgeführt [23].

Dank der Verbesserung von Interventionstechniken sowie der supportiven medikamentösen Therapie können mittlerweile auch viele Patienten mit komplizierteren Koronarläsionen und Mehrgefäßerkrankungen interventionell therapiert werden. Diese Komplexität der behandelbaren Läsionen bedingt jedoch auch weiterhin das Auftreten einer verhältnismäßig hohen Restenoserate [21] [24].

Durch implantierte Stents werden sowohl das elastische Recoil als auch das negative Remodeling ausgeschaltet [17], das Gefäßtrauma verstärkt jedoch erheblich die Neointimaprolieration, also das Wachstum von Gefäßmuskelzellen [21] [25]. Diese ist für die Entstehung einer klinisch relevanten Restenose verantwortlich [26].

### ***2.2.2.2 Medikamentenfreisetzende Stents (Drug Eluting Stents)***

Der Begriff Drug Eluting Stent (DES) bezeichnet einen herkömmlichen Edelstahlstent mit Polymerbeschichtung, in welcher der antiproliferative Wirkstoff gelöst ist [25]. Bei den bisher dafür untersuchten Substanzen handelt es sich um Regulatoren des Zellzyklus, die das Wachstum glatter Gefäßmuskelzellen hemmen. Hierbei sind besonders das Immunsuppressivum Rapamycin (Sirolimus) sowie das Spindelgift Paclitaxel [27] zu erwähnen, deren Verwendung in klinischen Studien zu signifikant verringerter Neointimaprolieration führte [28] [16].

Zwar konnte damals in ersten randomisierten klinischen Studien (RAVEL Studie, SIRIUS Studie) für Sirolimus-beschichtete Stents im Stentbereich eine deutliche Restenosereduktion im Vergleich zu unbeschichteten Kontrollstents gezeigt werden [28], jedoch lag die Restenoserate für das gesamte Stentareal deutlich höher [29]. Ähnliche Ergebnisse konnten auch für Paclitaxel-beschichtete Stents gezeigt werden [30] [31].

In tierexperimentellen Studien offenbarte sich ebenfalls, dass diese beschichteten Stents chronische Entzündungsreaktionen hervorrufen können [32]. Die dadurch verzögerte bzw. fehlende Einheilung des Stents kann die Entstehung von Thromben begünstigen, welche den Stent verschließen und zum Tod führen können [33] [19]. Dabei scheinen besonders lange bzw. mehrere im Gefäß hintereinander implantierte Stents mit einem erhöhten Risiko für Stent-Thrombosen und -verschlüsse vergesellschaftet zu sein [34].

### **2.2.2.3 Intrakoronare Bestrahlung**

Die Methode der intrakoronaren Brachytherapie ist eine Möglichkeit der In-Stent-Restenosen-Therapie [35-36], hinsichtlich der Prävention derselben ist sie jedoch unbedeutend [37-38]. Mehrere randomisierte Studien, z.B. die WRIST Studie, zeigen im Vergleich zur konventionellen Re-PTCA eine signifikant geringere Restenose nach Brachytherapie [35]. Diese Methode wird jedoch aufgrund des hohen Personalbedarfs, der aufwändigeren Technik sowie der besseren Ergebnisse mit DES und DCB nur noch sehr selten durchgeführt.

### **2.2.2.4 Medikamentenbeschichtete Ballonkatheter**

Tierexperimentelle Untersuchungen mit medikamentenbeschichteten Ballonkathetern (drug-coated balloons-DCB) zur Prävention von Restenosen wurden erstmals 2004 publiziert. Das Prinzip beruht auf herkömmlichen PTCA Ballonkathetern, welche mit dem Wirkstoff Paclitaxel beschichtet sind. Verschiedene Zusatzstoffe wie z.B. Harnstoff oder Kontrastmittel können durch die Kombination mit Paclitaxel dessen Haftungs- bzw. Freisetzungseigenschaften im Gefäß beeinflussen. Diese je nach Bedarf speziell kombinierte Beschichtung ermöglicht - im Gegensatz zu den Drug Eluting Stents - während einer Gefäßdilatation von 30-60 Sekunden eine sofortige Abgabe nahezu der gesamten Medikamentendosis in die Gefäßwand. Dadurch können dort hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen bei minimalen systemischen Wirkungen erreicht werden [39-40]. Zudem ist die nach dem Eingriff benötigte Dosis an Medikamenten zur dualen Plättchenhemmung vergleichsweise gering, da kein metallischer Fremdkörper im Gefäß verbleibt und so dessen Anatomie erhalten wird. Sowohl in tierexperimentellen Studien [39, 41] als auch in randomisierten klinischen Studien [12, 42] konnte für periphere und koronare Arterien eine deutliche Reduktion der Neointimabildung und somit eine verminderte Restenoserate nachgewiesen werden. Aktuell stellen sowohl In-Stent-Restenosen (ISR) der Koronarien als auch *de novo* Läsionen und Restenosen der peripheren Arterien die Hauptindikationen der medikamentenbeschichteten Ballonkatheter dar [40].

So wurde im Rahmen der 2012 publizierten SeQuent Please World Wide Registry Studie (WWR) der SeQuent™ Please DCB (B.Braun®, Melsungen, Deutschland) hinsichtlich sicherer Anwendung und geeigneter Indikationen untersucht. Es konnte ebenso wie schon in früher durchgeführten kleineren Studien gezeigt werden, dass die Behandlung mit diesem Ballonkatheter sicher ist. Außerdem zeigte sich besonders nach der Behandlung von In-Stent-Restenosen (ISR) ein deutlicher Effekt der Restenose-Prävention, wobei dieser in zuvor mit BMS behandelten Läsionen deutlicher nachweisbar war als in zuvor mit DES behandelten Läsionen [13].

### **2.3 Zielsetzung und Fragestellung**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, Daten zur alltäglichen klinischen Anwendung des SeQuent™ Please Ballonkatheters zu erheben. Es soll herausgearbeitet werden, inwieweit spezielle patientenbezogene Faktoren den Erfolg der DCB-Intervention beeinflussen. Dabei wurden bestimmte einheitlich definierte Einflussgrößen wie Geschlecht, Alter, Nikotinkonsum, bestimmte Komorbiditäten, Läsionstypen und Interventionstechnik einbezogen. Somit soll die Empfehlung dieser Therapie entweder gezielt für bestimmte Patientengruppen oder uneingeschränkt möglich werden.

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Patientenpopulation

Das Ziel dieser retrospektiven Registerstudie war sowohl die Bewertung der Sicherheit und Effizienz als auch der praktischen Anwendbarkeit einer Therapie mit medikamentenbeschichteten Ballonkathetern bei einer breiten Patientengruppe. Es wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren und 9 Monaten (vom 16.03.2009 bis zum 30.12.2011) alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die im Rahmen einer Koronarangiografie mit PTCA in mindestens einem Gefäß mit einem oder mehreren SeQuent™ Please DCB Ballonkathetern in der Klinik für Innere Medizin III am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar behandelt worden sind.

Die Patienten erhielten während der Intervention 250mg Aspirin intravenös sowie eine Initialdosis von entweder 600mg Clopidogrel, 90mg Ticagrelor oder 60mg Prasugrel oral. Die duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) wurde anschließend für mindestens einen Monat empfohlen, nach akutem Myokardinfarkt (STEMI oder NSTEMI) bzw. Akutem Koronarsyndrom (ACS) für 12 Monate. Patienten mit Kontraindikationen für eine duale Plättchenhemmung, Frauen mit eventuellem Kinderwunsch und Patienten mit Kontraindikationen oder bekannter Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure, Clopidogrel bzw. Ticagrelor, Paclitaxel oder Heparin wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Zusätzlich zu den verabreichten Medikamenten wurden bestimmte einheitlich definierte Einflussgrößen wie Geschlecht, Alter, kardiale Risikofaktoren und Symptomatik berücksichtigt. Weiterhin wurden die eingeschlossenen Patienten hinsichtlich der Läsionscharakteristika betrachtet und zur genaueren Analyse in 2 Gruppen eingeteilt: Intervention in *de novo* Stenosen versus Intervention in In-Stent-Restenosen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Häufigkeit einer erneuten Intervention der Zielläsion (Target Lesion Revascularization-TLR) nach 9 Monaten.



Der sekundäre Endpunkt war das Auftreten schwerer beeinträchtigender kardialer Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events-MACE), zu diesen zählen Myokardinfarkt, TLR, TLF (Target Lesion Failure) und plötzlicher Herztod. Die Patienten bekamen eine Nachbeobachtung nach 9 sowie nach 24 Monaten, welche anhand der Patientendaten im klinikinternen SAP® Computerprogramm durchgeführt wurde. Es wurden nachfolgende Herzkatheteruntersuchungen zur Nachbeobachtung herangezogen. Waren diese nicht erfolgt, wurden alle folgenden stationären oder ambulanten Behandlungen im UKS berücksichtigt. Patienten, von denen keine weiteren Daten im SAP® verfügbar waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Somit wurden insgesamt 822 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen 25,2% (n=207) weiblich und 74,8% (n=615) männlich waren. Das durchschnittliche Alter zum Interventionszeitpunkt lag bei 67,4±10,9 Jahren.

### 3.2 Klinische und kardiovaskuläre Charakteristika

Folgende Daten wurden aus den Interventionsberichten und Arztbriefen des klinikinternen Programmes SAP® entnommen und in einer einheitlichen elektronischen Datenbank erfasst:

Basisdaten	Anamnese
Alter in Jahren	Diabetes mellitus
Geschlecht	Arterielle Hypertonie
	Hypercholesterinämie
	Nikotinkonsum – Nieraucher Aktiv/Ex-Raucher
	Terminale Niereninsuffizienz

**Tabelle 1: Basisdaten Anamnese und kardiale Risikofaktoren**

Kardiovaskuläre Charakteristika	
Interventionsdatum	
Angina Pectoris	keine stabil instabil

Akuter Myokardinfarkt	Nein STEMI NSTEMI
Ergometrie	positiv negativ
Grad der KHK	1-3
Zielgefäß	RCA CX LAD Hauptstamm (main stem) Bypass (graft)
Lokalisation der Läsion	
Morphologie der Läsion	Diffuse KHK SVG Intrakoronarer Thrombus Ostiale Läsion Bifurkationsläsion Kalzifizierung Totalverschluss CTO
De novo Läsion	
ISR	Datum Stentart
Restenose nach Ballon	
Stenosegrad in Prozent	
TIMI Flussgrad	1-3
Vordilatation	Keine Ballon
DCB Länge in mm	
DCB Durchmesser in mm	
Druck bei Insufflation in atü	
Verbleibende Stenose in Prozent	
Ergänzende Intervention	Nachdilatation Stentimplantation bei Dissektion
Medikamente während und nach Intervention in mg	Aspirin®(ASS) Clopidogrel Prasugrel
Dauer der postinterventionellen Medikamentengabe	1 Monat 12 Monate (nach STEMI/NSTEMI)

**Tabelle 2: Kardiovaskuläre und interventionelle Charakteristika**

STEMI: ST-Hebungsinfarkt, NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt, KHK: Koronare Herzerkrankung, RCA: Right coronary artery, CX: Ramus circumflexus, LAD: Left anterior descending (Ramus interventrikularis anterior), SVG: Saphenous Vein Graft, CTO: chronischer Koronararterienverschluss, ISR: In-Stent-Restenose, TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction Study Group, DCB: Drug Coated Balloon, ASS: Acetylsalicylsäure

<b>Follow-up</b>	
Datum	
Art der Untersuchung	Nur Koronarangiografie Intervention Stationärer Aufenthalt
MACE	TVR TLR Gefäßthrombose Akuter Myokardinfarkt Plötzlicher Herztod
Grad der Restenose in Prozent	
Intervention anderes Gefäß	
Tod anderer Ursache	
Zeit des Follow-up in Tagen	

**Tabelle 3: Follow- up der Patienten**

MACE: Major Adverse Cardiac Events, TVR: Target Vessel Revascularization, TLR: Target Lesion Revascularization, DCB: Drug Coated Balloon

### 3.3 Statistische Analyse

Alle in 3.2. aufgeführten Parameter wurden in eine Microsoft Access® Datenbank eingetragen und mittels der Software SPSS® 15.0 für Windows® ausgewertet.

Für stetige Variablen wurde der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Zum Vergleich zwischen den Gruppen wurde nach Test auf Normalverteilung ein t-Test verwendet, bei mehr als zwei Gruppen eine ANOVA-Analyse.

Diskrete Variablen wurden mittels Zahl- und Prozentwerten dargestellt. Zum Vergleich der kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet.

Die Ereignis-Zeit-Analyse erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Diese Zeiten wurden mittels Log-Rank Test miteinander verglichen.

## **3.4 Definitionen**

### **3.4.1 Definition der Risikofaktoren für die Koronare Herzkrankheit**

#### **Arterielle Hypertonie**

Gemäß den Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2013 [43] wird eine chronische Erhöhung des arteriellen Blutdrucks durch mehrmaliges Messen von systolischen Werten >140mmHg und diastolischen Werten >90mmHg definiert.

#### **Hypercholesterinämie**

Eine Erhöhung der Serumcholesterinwerte wird diagnostiziert, wenn das LDL-Cholesterin >160mg/dl und das HDL-Cholesterin <40mg/dl liegt [44].

#### **Nikotinabusus**

Es wurde erfasst, ob die Patienten Raucher oder Nie-Raucher waren. Unter den Rauchern wurden sowohl die ehemaligen als auch die aktiven Raucher zusammengefasst.

#### **Diabetes mellitus**

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft 2013 umfasst dieser Begriff eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, welche infolge gestörter Insulinsekretion und/oder Insulinwirkung zu einer Hyperglykämie, also erhöhten Blutzuckerwerten führen.

Liegt demzufolge ein Gelegenheitsplasmaglukose-Wert von >200mg/dl in Verbindung mit typischen Symptomen wie z.B. Polydipsie, Polyurie oder ungewolltem Gewichtsverlust vor, wird die Diagnose über den HbA<sub>1c</sub>- Wert oder über die venöse Plasmaglukose gestellt.

Ein Diabetes mellitus liegt somit per definitionem vor bei einem  $\text{HbA}_{1c}$  >6,5%, einem Nüchtern glukose-Wert >126mg/dl oder einem 2h-Wert im oGTT (oraler Glukosetoleranz-Test) >200mg/dl [45].

### **Terminale Niereninsuffizienz**

Der Begriff bezeichnet das Endstadium der chronischen Nierenerkrankung. Laut Stadieneinteilung der National Kidney Foundation (NKF) entspricht die terminale Niereninsuffizienz dem Stadium 5, das heißt einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) <15ml/min/1,73m<sup>2</sup> oder einer notwendigen Hämodialyse [46].

Da mit fortschreitender Niereninsuffizienz das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen immer stärker ansteigt, wurde dieser Parameter in der Datenbank erfasst.

## **3.4.2 Definition der kardiovaskulären Charakteristika**

### **Angina Pectoris**

Die Entstehung des Brustschmerzes wurde bereits in der Einleitung erläutert. In der vorliegenden Studie wurde zwischen stabiler und instabiler Angina Pectoris unterschieden.

Man spricht von einer stabilen Angina bei Vorliegen eines reproduzierbaren Thoraxschmerzes unter Belastung, welcher in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglycerin sistiert. Im Gegensatz dazu wird jeder Thoraxschmerz, der neu oder in Ruhe sowie mit steigender Intensität oder nach einem stattgehabten Myokardinfarkt auftritt, als instabile Angina klassifiziert [1].

## **Akuter Myokardinfarkt**

Wie schon in der Einleitung beschrieben, unterscheidet man einen Myokardinfarkt in ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI).

Der STEMI ist zusätzlich zu den klinischen Symptomen durch eine Hebung der ST-Strecke im EKG und/oder durch typische Veränderungen der Nekrose-Marker CK-MB sowie Troponin T und I im Blut gekennzeichnet [47].

Der NSTEMI weist keine ST-Streckenhebung auf, sondern wird über die Symptomatik der instabilen Angina Pectoris in Kombination mit den ansteigenden Nekrose-Markern Troponin T/I sowie CK-MB im Blut diagnostiziert [48].

## **Ergometrie**

Beim Belastungs-EKG kommt es durch dynamische Belastung zur Steigerung des Herzzeitvolumens und damit zu einem gesteigerten Sauerstoff-Verbrauch. Beim Gesunden führt dieser Mechanismus zu keinerlei Beschwerden, er ist weder subjektiv noch objektiv (z.B. im EKG) feststellbar. Bei signifikant vorliegender KHK kommt es jedoch unter Belastung zur Minderversorgung des Myokards mit sauerstoffreichem Blut, sodass pectanginöse Symptome oder pathologische Veränderungen der ST-Strecke im EKG auftreten.

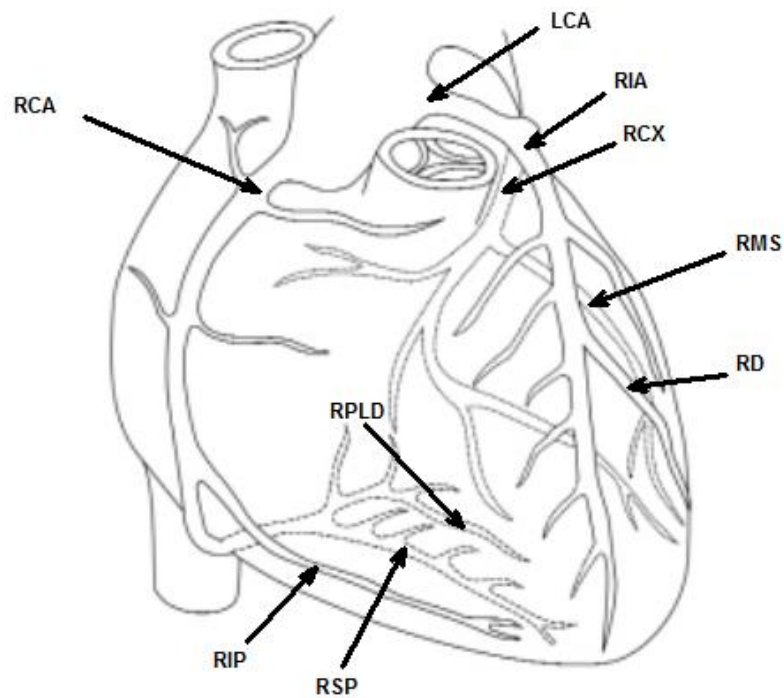
Der Verdacht auf eine KHK, eine bekannte KHK mit signifikanten klinischen Veränderungen sowie die klinische Nachbeurteilung nach einem Myokardinfarkt stellen die Hauptindikationen für diese Belastungsuntersuchung dar. Absolute Kontraindikationen sind ein akuter Myokardinfarkt, eine instabile Angina Pectoris sowie alle akuten kardialen und pulmonalen Ereignisse mit klinischer Symptomatik und eingeschränkter Hämodynamik [49].

## **Schweregrade der Koronaren Herzkrankheit**

Man unterscheidet die KHK in 3 Schweregrade, also in Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankung, je nachdem wie viele der drei Koronargefäße (LAD, RCA, CX) >50% stenosiert sind.

### 3.4.3 Definition der interventionellen Charakteristika

#### Zielgefäß und Lokalisation



**Abbildung 1: ausgeglichener koronarer Versorgungstyp** [nach [www.herzstiftung.de](http://www.herzstiftung.de)]

LCA= Left coronary artery, RCA= Right coronary artery, RCX= Ramus circumflexus, RIA= Ramus interventricularis anterior, RMS= Ramus marginalis sinister, RD= Ramus diagonalis, RIP= Ramus interventricularis posterior, RSP= Ramus septalis posterior, RPLD= Ramus posterolateralis dexter

#### **Bifurkationsläsion**

In diesem Fall ist das Gefäß im Abgangsbereich von Seitenästen stenosiert. Diese Art der Läsion erfordert im Rahmen der PTCA in der Regel komplexere interventionelle Maßnahmen.

## Grad der Stenose

Wie schon in der Einleitung dargelegt, wurden in der vorliegenden Arbeit Stenosen mit einer angiografischen Einengung des Gefäßdurchmessers von mindestens 70% oder auch geringergradige Stenosen mit Flussverminderung oder funktionellem Nachweis der hämodynamischen Relevanz behandelt. Je hochgradiger eine Gefäßstenose, umso gravierender wird der koronare Blutfluss in diesem Bereich verringert. Dadurch sinkt der koronare Perfusionsdruck distal der Stenose und die koronare Flussreserve nimmt ab [50]. Bei einer angiografisch signifikanten Stenose kann somit unter Belastung eine kritische Unterversorgung des Myokards mit Sauerstoff entstehen. Die Folge sind pectanginöse Beschwerden bis hin zum Myokardinfarkt.

## TIMI Flussgrad

Die Klassifikation der TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Study Group dient zur Beurteilung der Durchblutung der Koronargefäße im Rahmen einer Koronarangiografie:

<b>TIMI</b>	<b>Definition</b>	<b>Beschreibung</b>
0	Keine Perfusion	Kein Kontrastmittel über den Verschluss hinaus
1	Minimale Perfusion	Kontrastmittel passiert Verschlussstelle schwach, füllt nicht das gesamte distale Gefäß
2	Partielle Perfusion	Kontrastmittel passiert Verschlussstelle und füllt das gesamte distale Gefäß, Füllungs- und Auswaschzeit sind jedoch verzögert
3	Vollständige Perfusion	Normale Kontrastmittelfüllung und –auswaschung im distalen Gefäß

**Tabelle 4: TIMI- Einteilung der Flussgrade (nach [51] [52])**



## **Ballontyp**

Der Sequent™ Please Ballonkatheter der Firma B. Braun® besteht aus einem konventionellen PTCA Ballonkatheter und ist mit einer Paclitaxel-Iopromid Matrix (PACCOATH®Technologie) beschichtet. Der Ballon ist in den Längen: 10/15/17/20/26/30mm und in den Durchmessern: 2,0/2,5/2,75/3,0/3,5/4,0mm erhältlich [53].

## **Medikation**

Aspisol® (Bayer®AG, Leverkusen) bzw. der Wirkstoff Lysinacetylsalicylat hemmt die Cyclooxygenase und somit die Prostaglandinsynthese bzw. die Bildung von Thromboxan A<sub>2</sub>. Zur Hemmung der Plättchenaggregation wurde Aspisol® intravenös und ASS oral verabreicht.

Clopidogrel (Plavix®) und Prasugrel (Efient®) hemmen die Plättchenaggregation, indem sie den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor der Thrombozyten blockieren und somit die Aktivierung des Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplexes verhindern.

Die Medikamente wurden postinterventionell zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) mindestens für einen Monat, jedoch nach Myokardinfarkt für zwölf Monate verordnet.

### **3.4.4 Definition des Follow-up**

Ziel der Nachbeobachtung über einen bestimmten Zeitraum war das Erfassen sowohl von Restenosen der Zielläsionen als auch von beeinträchtigenden kardialen Ereignissen, die unter MACE (Major Adverse Cardiac Events-siehe unten) zusammengefasst werden. Dazu wurden erneut im Universitätsklinikum Homburg innerhalb des Follow-up Zeitraumes durchgeführte Koronarangiografien verwendet, unabhängig davon, ob dabei eine erneute Intervention oder lediglich eine Kontrolle durchgeführt wurde. Diese Koronarangiografien fanden jedoch nur bei bestehender klinischer Indikation statt (z.B. wieder aufgetretene Angina Pectoris, objektive Ischämie-Zeichen im EKG oder Belastungstest).

Bei den Patienten ohne weitere Koronarangiografie wurden erneute stationäre oder ambulante Behandlungen jedweder Art im UKS innerhalb des Beobachtungszeitraumes herangezogen. Patienten, die nicht wieder im UKS vorstellig waren, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

### **3.4.5 Primärer Endpunkt**

Der primäre Endpunkt war das Auftreten von Major Adverse Cardiac Events (MACE) nach 9 Monaten. Ein weiteres klinisches Follow-up erfolgte bzw. erfolgt nach 3 und 5 Jahren. Unter MACE wurden folgende separate Endpunkte zusammengeführt:

- Tod aus kardialer Ursache
- Erneuter Myokardinfarkt
- Target Lesion Revascularization (TLR)

### **3.4.6 Sekundäre Endpunkte**

Die sekundären Endpunkte schließen folgende separate klinische Endpunkte nach 9 Monaten ein:

- Tod jeder Ursache
- Erneuter Myokardinfarkt
- Target Lesion Revascularization (TLR)
- Target Vessel Revascularization (TVR)
- Jede andere erneute Revaskularisierungsmaßnahme
- Gefäßthrombose (Definition analog zu den ARC Kriterien für Stent-Thrombose) [54]

### 3.4.6.1 Tod

Die Definition erfolgte gemäß den Kriterien des Academic Research Consortium (ARC) [54].

<b>Tod aus kardialer Ursache</b>	Jeder aus unmittelbar kardialer Ursache erfolgte Tod (z.B. akuter Myokardinfarkt, Herzversagen, Arrhythmien), jeder plötzliche Tod, jeder Tod unbekannter Ursache, jeder Tod in Verbindung mit der durchgeführten Intervention oder der begleitenden Behandlung
<b>Tod aus vaskulärer Ursache</b>	Jeder aus unmittelbar vaskulärer Ursache erfolgte Tod- jedoch nicht die Koronargefäße betreffend- z.B. cerebrovaskuläre Erkrankung, Lungenembolie, rupturiertes Aortenaneurysma oder Aortendissektion
<b>Tod aus nicht-kardialer Ursache</b>	Jeder Tod, auf den die o.g. Definitionen nicht zutreffen, z.B. Tod durch maligne Ursachen, Infektionen oder Sepsis, andere pulmonale Ursachen, Unfall, Suizid oder Trauma

#### **Tabelle 5: Definition des Endpunktes Tod**

Solange eine nicht-kardiale Todesursache nicht eindeutig belegt werden kann gilt jeder Tod als kardial bedingt. Jeder plötzliche bzw. unerwartete Tod wird als kardial klassifiziert (auch bei Patienten mit nicht-kardialer potenziell tödlicher Begleiterkrankung wie z.B. Tumor- oder Infektionserkrankungen).

### 3.4.6.2 Myokardinfarkt

Die Definition erfolgte gemäß den ARC Kriterien [54].

Klassifikation	Biomarker-Kriterien*	Ergänzende Kriterien
<b>MI im Rahmen einer PCI</b>	Troponin oder CK-MB > 3fachen URL	Baseline-Wert < URL
<b>MI im Rahmen eines CABG</b>	Troponin oder CK-MB > 5-fachen URL	Baseline-Wert < URL plus min. 1 der folgenden: neu aufgetretene pathologische Q-Welle ‡ und/oder Linksschenkelblock, neue Gefäßverschlüsse (in Nativgefäß oder Bypass), Verlust von funktionsfähigem Myokard in der Bildgebung nachweisbar
<b>Spontaner MI</b>	Troponin oder CK-MB > URL	
<b>Plötzlicher Tod</b>	Tod vor Erhalt der Biomarker oder vor ihrem erwarteten Anstieg	Vermutlich Ischämiebedingte Symptome plus mind. 1 der folgenden: neu aufgetretene ST-Hebung oder neu aufgetretener Linksschenkelblock, Thrombus-Nachweis durch Angiografie oder Autopsie
<b>Reinfarkt</b>	Stabile oder rückläufige Werte in 2 Proben plus Anstieg der Werte um 20% 3-6h nach 2.Probe	Bei steigenden Biomarkern oder nicht erreichtem Peak ungenügende Datenlage zur Diagnose eines rezidivierenden Infarkts

**Tabelle 6: Myokardinfarkt Klassifikation und Diagnosekriterien**

Basierend auf den Definitionen der Global Task Force[55], MI: Myokardinfarkt, PCI: Perkutane Koronarintervention, CK-MB: Creatinkinase (Myokardtyp), URL: Upper reference limit (definiert als 99.Perzentile des Referenzbereichs), CABG: Coronary artery bypass grafting. \* Vor Studienbeginn erhobene Baseline Biomarker-Werte unter Annahme eines typischen Anstiegs- und Rückgangsverhaltens. ‡ Q-Welle kann definiert werden nach der Global Task Force, Minnesota code oder Novacode.

### 3.4.6.3 Erneute Revaskularisierung

Die Definition erfolgte gemäß den ARC Kriterien [54].

<b>Target Lesion Revascularization (TLR)</b>	Jede erneute perkutane Koronarintervention oder Bypass-OP an der Zielläsion aufgrund von Restenosen oder anderen Komplikationen. Alle TLR's sollten prospektiv vor der erneuten Angiografie vom Untersucher als klinisch indiziert* oder klinisch nicht indiziert klassifiziert werden. Ein unabhängiges Angiografie-Prüfsystem sollte prüfen können, ob der Schweregrad der Stenose der klinischen Indikation zur Revaskularisierung entspricht. Dessen Ergebnis sollte entscheidend sein, falls mehrere Untersucher unterschiedlich urteilen. Die Zielläsion ist definiert als behandeltes Segment 5 mm proximal und 5 mm distal des Stents.
<b>Target Vessel Revascularization (TVR)</b>	Jede erneute perkutane Koronarintervention oder Bypass-OP in einem beliebigen Segment des Zielgefäßes. Das Zielgefäß ist definiert als das ganze Hauptkoronargefäß proximal und distal der Zielläsion, einschließlich zu- und abfließender Äste und der Zielläsion selbst.

#### **Tabelle 7: Erneute Revaskularisierung**

TLR: Target lesion revascularization, TVR: Target vessel revascularization, QCA: quantitative coronary angiography. \*Revaskularisierung ist klinisch indiziert bei einem Stenosegrad >50% (core lab QCA assessment) im angiografischen Follow-up und bei einem der folgenden Kriterien: (1) positive Anamnese für rezidivierende Angina Pectoris, vermutlich durch das Zielgefäß ausgelöst; (2) objektive Zeichen einer Ischämie in Ruhe (EKG-Veränderungen) oder im Belastungstest (oder Äquivalent), vermutlich durch das Zielgefäß ausgelöst; (3) pathologische Ergebnisse in einem diagnostischen invasiven Funktionstest (z.B. Messung von Doppler Flussgeschwindigkeitsreserve oder partieller Flussreserve); (4) TLR oder TVR mit einem Stenosegrad >70%, auch bei fehlenden o.g. Ischämie-Zeichen oder Symptomen.

### 3.4.6.4 Gefäßthrombose

Die Definition erfolgte gemäß den ARC Kriterien für Stent-Thrombose [54].

<b>Akute Stent-Thrombose</b>	0-24 h nach Stentimplantation
<b>Subakute Stent-Thrombose</b>	>24h bis 30 Tage nach Stentimplantation
<b>Späte Stent-Thrombose*</b>	>30 Tage bis 1 Jahr nach Stentimplantation
<b>Sehr späte Stent-Thrombose*</b>	>1 Jahr nach Stentimplantation

**Tabelle 8: Stent-Thrombose Zeitintervalle**

Das Auftreten von Stent-Thrombosen wird angegeben als kumulativer Wert über die Zeit an den o.g. verschiedenen individuellen Zeitpunkten. Zeit 0 ist definiert als der Zeitpunkt ab Entfernung des Führungskatheters und Verlassen des Katheterlabors vom Patienten. \*Einschließlich primärer und sekundärer später Stent-Thrombose, wobei die sekundäre Stent-Thrombose nach einer TLR auftritt.

---

### Definitive Stent-Thrombose

#### **Angiografischer Nachweis einer Stent-Thrombose\***

Intrakoronarer Thrombus mit Ursprung im Stent oder im Segment 5 mm proximal oder distal vom Stent plus mind. 1 der folgenden Kriterien innerhalb von 48h:

- Akuter Beginn ischämischer Symptome in Ruhe
- Neu aufgetretene Ischämie-typische EKG-Veränderungen die auf eine akute Ischämie schließen lassen
- Typischer Anstieg und Abfall der kardialen Biomarker (siehe Definition spontaner Myokardinfarkt)
- Nicht- okklusiver Thrombus  
Ein intrakoronarer Thrombus wird definiert als ein in mehreren Projektionen darstellbarer (kugelförmig, oval oder unregelmäßig geformter) nicht kalzifizierter Füllungsdefekt bzw. eine Aufhellung umgeben von Kontrastmittel (von 3 Seiten oder innerhalb einer Koronarstenose), oder als eine Kontrastmittel- Persistenz innerhalb des Gefäßlumens, oder als eine sichtbare Embolisation von abfließendem intraluminalen Material
- Okklusiver Thrombus  
TIMI 0 oder 1 innerhalb des Stents oder proximal vom Stent zum nächst gelegenen proximalen Seitenast oder Hauptast (sofern der Thrombus vom Seitenast stammt)

#### **Pathologischer Nachweis einer Stent-Thrombose**

Nachweis eines frischen Thrombus im Stent-Bereich bei der Autopsie oder bei der Untersuchung durch Thrombektomie gewonnenen Materials

---

## **Wahrscheinliche Stent-Thrombose**

Die klinische Definition der wahrscheinlichen Stent-Thrombose nach intrakoronarem Stenting umfasst:

- Jeder unerklärliche Tod innerhalb der ersten 30 Tage§
- Jeder Myokardinfarkt im Zusammenhang mit festgestellter akuter Ischämie im Stent-Areal ohne angiografischen Nachweis einer Stent-Thrombose und ohne anderen ersichtlichen Grund

## **Mögliche Stent-Thrombose**

Die klinische Definition nach intrakoronarem Stenting umfasst jeden unerklärlichen Tod ab 30 Tage bis zum Ende des Follow-up

### **Tabelle 9: Definitive, wahrscheinliche und mögliche Stent-Thrombose**

Die Diagnose einer definitiven Stent-Thrombose bedarf des angiografischen oder pathologischen Nachweises.  
\*Der zufällige Nachweis eines Stent-Verschlusses ohne klinische Ischämie-Zeichen oder Symptome gilt nicht als gesicherte Stent-Thrombose (sog. stummer Verschluss).

§Bei Studien mit STEMI-Population könnte man unerklärte Todesfälle innerhalb der ersten 30 Tage als Nachweis einer wahrscheinlichen Stent-Thrombose ausschließen.

## **Grad der Restenose**

Die Restenose wurde als eine wieder aufgetretene Einengung des Gefäßlumens >50% nach einer stattgefundenen Revaskularisierungsmaßnahme (PTCA plus Stent bzw. medikamentenbeschichteter Ballon) definiert.

## **Intervention anderes Gefäß**

Es wurde dokumentiert, ob in der Zeit zwischen Intervention und Follow-up in einem anderen Gefäß eine Intervention (PTCA plus Stent oder medikamentenbeschichteter Ballon) nötig war.

## **Tod anderer Ursache**

Hier wurde vermerkt, wenn eine nicht-kardiale Todesursache vorlag.

## **Zeit des Follow-up in Tagen**

Hier wurde die Zeit vom Tag der Intervention bis zum Tag des Follow-up dokumentiert.



## 4 Ergebnisse

Im Zeitraum von März 2009 bis Dezember 2011 wurden 822 Patienten in die Auswertung einbezogen, die mit insgesamt 1.116 medikamentenbeschichteten Ballonkathetern (DCB) behandelt worden sind. Es wurden nur Patienten registriert, die mit mindestens einem SeQuent™ Please DCB behandelt worden sind. Es wurde innerhalb der Gruppe zusätzlich unterschieden, ob die Ballonkatheter zur Intervention einer neu aufgetretenen (*de novo*) Läsion oder einer In-Stent-Restenose (ISR) verwendet wurden. Die Auswertung wurde patientenbezogen durchgeführt. Es wurden die Daten der erstmalig durchgeführten SeQuent™ Please DCB Intervention verwendet.

Die erfassten Daten wurden sowohl für die gesamte Patientenpopulation als auch gesondert jeweils für die Gruppe der Patienten mit In-Stent-Restenose (ISR) und *de novo* Läsion analysiert, um diese beiden Gruppen miteinander vergleichen zu können.

### 4.1 Betrachtung der gesamten Patientenpopulation

Die behandelten 822 Patienten waren im Mittel  $67,4 \pm 10,9$  Jahre alt. Nach der Intervention wurden die Patienten  $397,8 \pm 359,4$  Tage nachbeobachtet.

#### 4.1.1 Merkmale der verwendeten SeQuent™ Please DCB Katheter

Die Gesamtheit der Patienten wies vor der Intervention im Zielgefäß im Mittel einen Stenosegrad von  $80,8 \pm 12,0$  Prozent auf. Der mittlere finale Grad der Stenose nach der Intervention lag bei  $7,6 \pm 12,9\%$ . Die Patienten wurden im Mittel mit  $1,36 \pm 0,65$  SeQuent™ Please Ballonkathetern behandelt, diese hatten eine mittlere Länge von  $20,3 \pm 5,1$ mm und einen Durchmesser von  $2,7 \pm 0,8$ mm. Die Ballons wurden mit einem mittleren Druck von  $12,1 \pm 4,8$  atü im Gefäß insuffliert (Tabelle 10).

	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Mittelwert ± Standardabweichung</b>
<b>Alter[Jahre]</b>	822	67,4 ± 10,9
<b>Zeit Follow up[Tage]</b>	822	397,8 ± 359,4
<b>Stenosegrad [%]</b>		
Vor DCB	773	80,8 ± 12,0
Nach DCB	822	7,6 ± 12,9
<b>Anzahl DCB pro Patient</b>	822	1,36 ± 0,65
<b>Länge DCB [mm]</b>	763	20,3 ± 5,1
<b>Durchmesser DCB[mm]</b>	821	2,7 ± 0,8
<b>Druck Insufflation[atü]</b>	818	12,1 ± 4,8

**Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichung gesamte Patientenpopulation**

#### **4.1.2 Risikofaktoren und kardiovaskuläre Charakteristika**

Innerhalb der gesamten Patientenpopulation waren 74,8% (n=615) männlich und 25,2% (n=207) weiblich.

Zum Zeitpunkt der DCB Intervention hatten von 811 betrachteten Patienten insgesamt 34,3% einen Diabetes mellitus und 73,2% eine Hypercholesterinämie. 60,2% der Patienten hatten eine positive Raucheranamnese, wobei nicht zwischen ehemaligen und aktiven Rauchern unterschieden wurde. Von 812 betrachteten Patienten wiesen 90,9% eine arterielle Hypertonie auf. Bei 11,0% von 810 betrachteten Patienten war eine terminale Niereninsuffizienz vordiagnostiziert worden.

Bei 767 Patienten wurde dokumentiert, ob eine instabile Angina Pectoris vorlag. Dies war bei 43,7% der Fall. Von insgesamt 822 Patienten wiesen 46,5% eine interventionsbedürftige In-Stent-Restenose (ISR) auf, während bei 53,5% eine *de novo* Läsion behandelt wurde.

Bezüglich des Schweregrades der KHK war von 818 Patienten -entweder schon vorher oder nach der betrachteten DCB Intervention- bei 19,7% eine Ein-Gefäß-Erkrankung (CAD I) diagnostiziert worden. Eine Zwei-Gefäß-Erkrankung (CAD II) wiesen 36,8% der Patienten auf, eine Drei-Gefäß-Erkrankung (CAD III) 43,5% (Tabelle 11).

	<b>Gesamtzahl Patienten</b>	<b>Vorhanden bei</b>
<b>Männliches Geschlecht</b>	822	74,8%(n=615)
<b>Diabetes mellitus</b>	811	34,3%(n=278)
<b>Hypercholesterinämie</b>	811	73,2%(n=594)
<b>Nikotinabusus</b>	811	60,2%(n=488)
<b>Arterielle Hypertonie</b>	812	90,9%(n=738)
<b>Terminale Niereninsuffizienz</b>	810	11,0%(n=89)
<b>Instabile Angina Pectoris</b>	767	43,7%(n=335)
<b>Art der Läsion</b>	822	
ISR		46,5%(n=382)
De novo		53,5%(n=440)
<b>Schweregrad KHK</b>	818	
CAD I		19,7%(n=161)
CAD II		36,8%(n=301)
CAD III		43,5%(n=356)

**Tabelle 11: Risikofaktoren und kardiovaskuläre Charakteristika aller Patienten**

#### **4.1.3 Interventionelle Charakteristika**

Das Zielgefäß, in welchem die DCB Intervention durchgeführt wurde, war in den meisten Fällen die linke Koronararterie (LAD) mit 42,0%. Bei 27,7% war die rechte Koronararterie (RCA) betroffen, bei 27,5% der Ramus circumflexus (CX). 1,6% der Patienten wiesen die Zielläsion im Bypass (Graft) auf und 1,0% im Hauptstamm (Main stem).

Der initiale TIMI-Fluss (Thrombolysis in Myocardial Infarction-siehe auch Tabelle 5) wurde für 609 Patienten nach durchgeführter DCB Intervention koronarangiografisch erfasst und in Flussgrad 1-3 eingeteilt. Bei 98,9% der Patienten konnte ein TIMI Grad 3 und somit eine vollständige Perfusion des behandelten Gefäßes erreicht werden. Lediglich bei 1% konnte nur ein TIMI Grad 2, also eine partielle Gefäßperfusion gemessen werden. Eine minimale Perfusion, entsprechend einem TIMI Grad 1, wurde in 0,2% der Fälle dokumentiert.

Für 807 Patienten wurde erfasst, ob die Läsionen noch zusätzlich unmittelbar vor der Dilatation mit SeQuent™ Please DCB mittels herkömmlichen PTCA Ballonkathetern vordilatiert wurden. Dies war bei 88,5% der Fall (Tabelle 12).

	Anzahl betrachtete Patienten	Vorhanden bei
<b>Betroffenes Gefäß</b>	822	
LAD		42,0%(n=345)
RCA		27,7%(n=228)
CX		27,5%(n=226)
Bypass		1,6%(n=13)
Hauptstamm		1,0%(n=8)
Keine Angaben		0,2%(n=2)
<b>TIMI</b>	609	
1		0,2%(n=1)
2		1,0%(n=6)
3		98,9%(n=602)
<b>Vordilatation</b>	807	88,5%(n=714)

**Tabelle 12: Interventionelle Charakteristika gesamte Patientenpopulation**

TIMI: Thrombolysis in Myocardial Infarction

#### 4.1.4 Nachuntersuchung

Alle 822 Patienten wurden im Mittel  $397,8 \pm 359,4$  Tage nachbeobachtet. Das Follow-up erfolgte nach 9 bzw. nach 24 Monaten. In der Auswertung wurde nicht zwischen diesen beiden Zeiträumen unterschieden, sondern die Rate der Gesamt Ereignisse betrachtet.

Die Auswertung ergab, dass von allen Patienten (n=822) 9,9% ein MACE während des Follow-up hatten. Da dies als Summe aller klinischen beeinträchtigenden kardialen Ereignisse definiert ist, wurde im Einzelnen betrachtet, welche kardialen Ereignisse auftraten.

Einen akuten Myokardinfarkt (MI) erlitten 2,7% der Patienten, wobei nicht zwischen STEMI und NSTEMI unterschieden wurde. Eine Gefäßthrombose im Zielgefäß trat bei 0,9% auf.

Aufgrund einer Restenose der Zielläsion musste bei 6,1% eine erneute Revaskularisierung (TLR) durchgeführt werden. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes kam es bei 7,3% der Patienten zu einem TLF (Target Lesion Failure) und somit zum Therapieversagen in der Zielläsion.

1,2% der Patienten verstarben aufgrund einer kardialen Ursache, bei 2,7% erfolgte der Tod aus anderer Ursache (Abbildung 2).

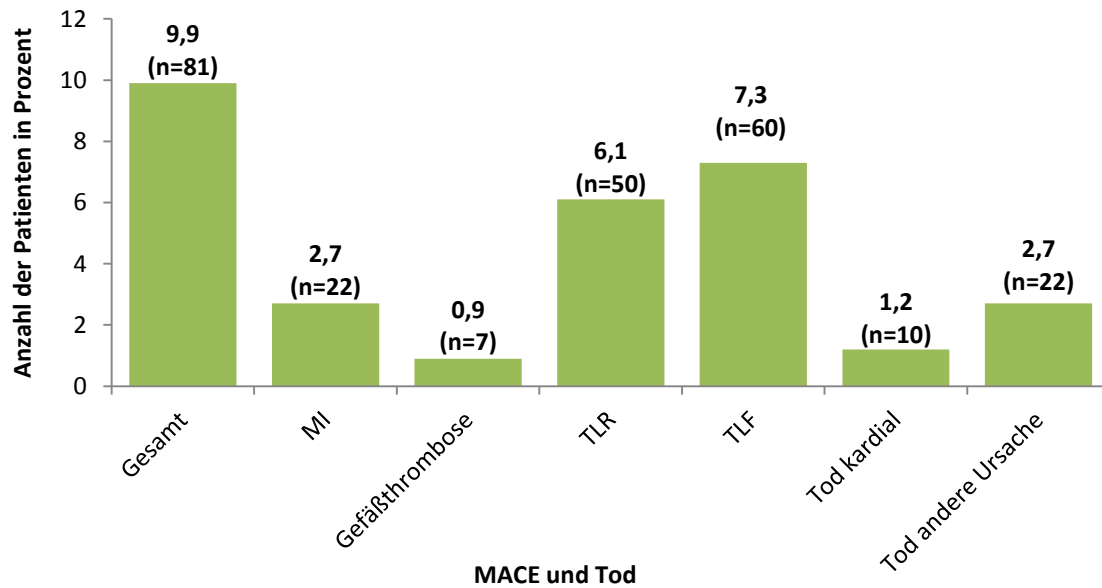


Abbildung 2: Ereignisrate gesamte Patientenpopulation

#### 4.2 Betrachtung *de novo* Läsion versus ISR

Innerhalb der betrachteten Patientengruppe von 822 Patienten wurde eine DCB Intervention aufgrund einer In-Stent-Restenose (ISR) bei 46,5% (n=382) durchgeführt. Eine *de novo* Läsion war bei 53,5% (n=440) der Grund für die Behandlung.

Die Patienten beider Gruppen waren fast gleich alt, das mittlere Alter der *de novo* Gruppe lag bei 67,0±11,1 Jahren und das der ISR Gruppe bei 67,8±10,6 Jahren. Der Zeitraum des Follow-up unterschied sich signifikant zwischen beiden Gruppen. So wurden die *de novo* Patienten im Mittel 336,4±347,4 Tage und die ISR Patienten 468,5±360,3 Tage nachbeobachtet.

#### 4.2.1 Merkmale der verwendeten SeQuent™ Please Ballonkatheter

Die betrachteten Patienten (n=773) wiesen in der *de novo* Gruppe in der Zielläsion vor Intervention im Mittel einen Stenosegrad von  $80,8 \pm 11,7\%$  auf. Dieser war in der ISR Gruppe mit  $80,9 \pm 12,4\%$  fast gleich. Der finale Grad der Stenose nach Intervention unterschied sich innerhalb der betrachteten Patienten (n=822) jedoch signifikant zwischen beiden Gruppen. So blieb nach der DCB Behandlung bei den Patienten mit *de novo* Läsion eine mittlere Stenose von  $10,5 \pm 14,4\%$  zurück, während sie bei den Patienten mit ISR nur  $4,2 \pm 10,0\%$  betrug ( $p < 0,001$ ).

In beiden Gruppen wurden die Patienten im Mittel mit 1,36 SeQuent™ Please DCB behandelt. In der *de novo* Gruppe waren es im Mittel  $1,36 \pm 0,67$  und in der ISR Gruppe  $1,36 \pm 0,64$  DCB. Hinsichtlich der Größe der Ballons gab es zwischen beiden Gruppen wesentliche Unterschiede. Für 763 Patienten wurde die Länge der Ballons betrachtet. In der *de novo* Gruppe waren die verwendeten Ballons im Mittel  $19,7 \pm 5,1$ mm lang. In der ISR Gruppe hingegen waren sie mit  $20,9 \pm 5,1$ mm signifikant länger ( $p = 0,001$ ). Ebenso wurden bei den Patienten (n=821) in beiden Gruppen Ballons mit verschiedenen mittleren Durchmessern verwendet. Bei der Behandlung der *de novo* Läsionen kamen DCB mit  $2,5 \pm 0,9$ mm Durchmesser zum Einsatz. Dagegen betrug der mittlere Durchmesser der Ballons, der bei ISR Patienten verwendet wurde  $3 \pm 0,4$ mm ( $p < 0,001$ ). Auch der mittlere benötigte Druck zur Insufflation der Ballons in der Zielläsion unterschied sich zwischen den betrachteten Patientengruppen (n=818). In der *de novo* Gruppe betrug er  $11,4 \pm 2,8$  atü, während in der ISR Gruppe  $13,0 \pm 6,3$  atü benötigt wurden ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 13).

	Gesamt	$\mu \pm \sigma$ de novo	$\mu \pm \sigma$ ISR	p-Wert
<b>Alter[Jahre]</b>	822	67,0 $\pm$ 11,1	67,8 $\pm$ 10,6	0,335
<b>Follow-up [Tage]</b>	822	336,4 $\pm$ 347,4	468,5 $\pm$ 360,3	<0,001
<b>Stenosegrad [%]</b>				
Vor DCB	773	80,8 $\pm$ 11,7	80,9 $\pm$ 12,4	0,847
Nach DCB	822	10,5 $\pm$ 14,4	4,2 $\pm$ 10,0	<0,001
<b>DCB pro Patient</b>	822	1,36 $\pm$ 0,67	1,36 $\pm$ 0,64	-
<b>Länge DCB [mm]</b>	763	19,7 $\pm$ 5,1	20,9 $\pm$ 5,1	0,001
<b>Durchmesser</b>				
<b>DCB[mm]</b>	821	2,5 $\pm$ 0,9	3,0 $\pm$ 0,4	<0,001
<b>Druck</b>				
<b>Insufflation[atü]</b>	818	11,4 $\pm$ 2,8	13,0 $\pm$ 6,3	<0,001

**Tabelle 13: Charakteristika SeQuent™ Please DCB de novo vs. ISR**

$\mu$ =Mittelwert,  $\sigma$ =Standardabweichung

#### 4.2.2 Risikofaktoren und kardiovaskuläre Charakteristika bei ISR

Unter den Patienten mit ISR waren 74,3% (n=284) männlichen und 25,7% (n=98) weiblichen Geschlechts. Bei den Patienten mit *de novo* Läsion war die Geschlechterverteilung mit 75,2% Männern (n=331) und 24,8% Frauen (n=109) ähnlich. Ein Diabetes mellitus bestand bei 32,5% der behandelten ISR (n=378) sowie bei 35,8% der *de novo* Läsionen (n=433). 62,7% der Patienten mit ISR hatten eine positive Raucheranamnese, bei den Patienten mit *de novo* Stenose waren es 58,0%. Eine arterielle Hypertonie bestand bei 92,6% der ISR Patienten (n=378) und bei 89,4% der *de novo* Patienten (n=434). Somit unterschieden sich die Patienten nicht signifikant hinsichtlich der Risikofaktoren Diabetes mellitus, Nikotinabusus und arterielle Hypertonie (Tabelle 14).

Unter einer Hypercholesterinämie litten ISR Patienten (n=378) mit 79,1% signifikant häufiger als *de novo* Patienten (n=433) mit 68,1% (p<0,001).

Auch das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz war bei ISR Patienten (n=377) mit 15,1% signifikant häufiger erreicht als bei *de novo* Patienten (n=433) mit 7,4% (p<0,001)

(Abbildung 3).

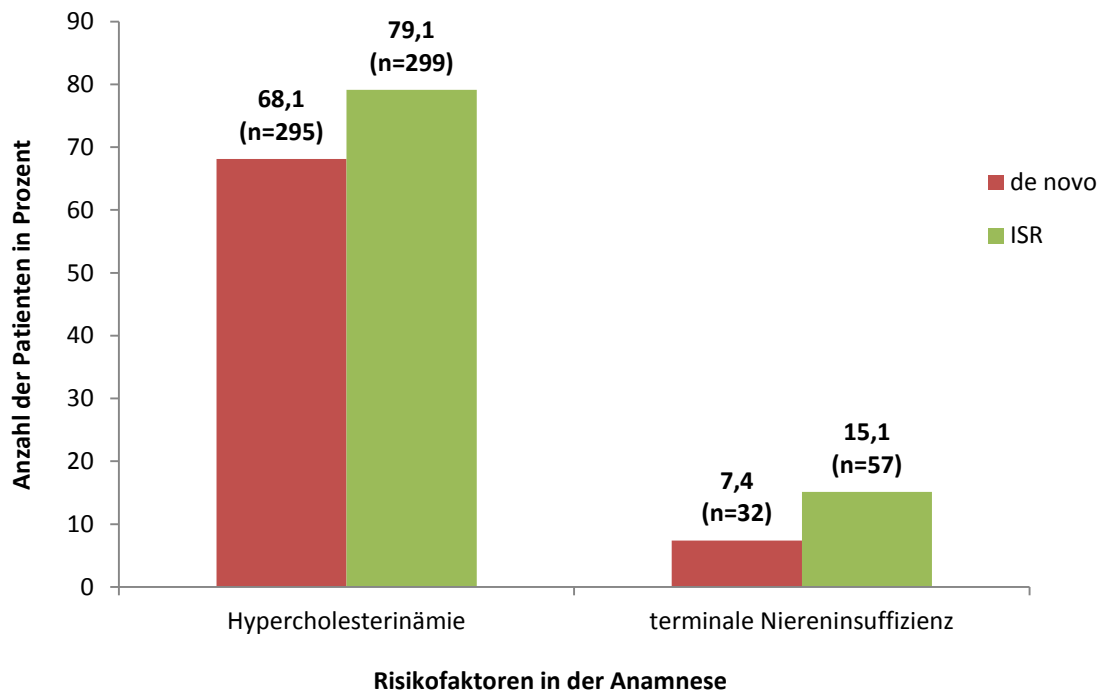
Bezüglich einer bestehenden instabilen Angina Pectoris wurden 767 Patienten ausgewertet. Diese klinische Symptomatik bestand bei beiden Gruppen zu etwa gleichen Anteilen mit 43,9% unter den *de novo* Patienten sowie 43,5% unter den ISR Patienten.

Auch die Analyse der jeweiligen Schweregrade der KHK (CAD) (n=818) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen ISR und *de novo* Gruppe. Eine koronare Ein-Gefäßerkrankung (CAD I) war bei 18,9% der ISR Patienten (n=381) sowie bei 20,4% der *de novo* Patienten (n=437) vorhanden. 36,2% der ISR Patienten hatte eine Zwei-Gefäßerkrankung (CAD II), 44,9% eine Drei-Gefäßerkrankung (CAD III). Bei den *de novo* Läsionen war es ähnlich verteilt mit einem Anteil von 37,3% CAD II und 42,3% CAD III (Tabelle 14).

	<b>Gesamt</b>	<b>de novo</b>	<b>ISR</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Männliches Geschlecht</b>	822	75,2%(n=331)	74,3%(n=284)	0,771
<b>Diabetes mellitus</b>	811	35,8%(n=155)	32,5%(n=123)	0,330
<b>Nikotinabusus</b>	811	58,0%(n=251)	62,7%(n=237)	0,170
<b>Arterielle Hypertonie</b>	812	89,4%(n=388)	92,6%(n=350)	0,115
<b>Instabile Angina Pectoris</b>	767	43,9%(n=182)	43,5%(n=153)	0,914
<b>Schweregrad KHK</b>	818			0,744
CAD I		20,4%(n= 89)	18,9%(n= 72)	
CAD II		37,3%(n=163)	36,2%(n=138)	
CAD III		42,3%(n=185)	44,9%(n=171)	

**Tabelle 14: Risikofaktoren u. kardiovaskuläre Charakteristika für de novo vs. ISR**





**Abbildung 3: Signifikant unterschiedlich vorhandene Risikofaktoren de novo vs. ISR**

#### 4.2.3 Interventionelle Charakteristika

Hinsichtlich der betroffenen Gefäße ergab die Analyse (n=822) einen signifikanten Unterschied für ISR (n=382) und *de novo* Gruppe (n=440). So trat eine ISR mit 33,8% häufiger in der RCA auf als eine *de novo* Läsion mit 22,5%. Ebenso kam es in einem Bypass häufiger zu ISR (2,1%) als zu *de novo* Stenosen (1,1%). Auch der Hauptstamm wies mit 1,6% öfter eine ISR auf als eine *de novo* Läsion mit 0,5%. Im Gegensatz dazu war die CX mit 31,4% häufiger von einer *de novo* Läsion betroffen als von einer ISR mit 23%. Bezüglich der LAD gab es keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Gruppen. Sie war in 44,1% der Fälle von einer *de novo* Stenose betroffen und in 39,5% von einer ISR.

Der initiale TIMI-Fluss (Thrombolysis in Myocardial Infarction-siehe auch Tabelle 5) wurde hier ebenso für 609 Läsionen abschließend nach erfolgter DCB Behandlung im Zielgefäß koronarangiografisch erfasst und in Flussgrad 1-3 eingeteilt.

Sowohl mit 99,3% für die Patienten mit *de novo* Läsion (n=286) als auch mit 98,5% für die Patienten mit ISR (n=323) wurde in den meisten Fällen ein TIMI- Flussgrad von 3, also eine vollständige Perfusion des behandelten Gefäßes erreicht. Mit einem gemessenen TIMI Grad 2, also einer partiellen Perfusion, wurden 0,3% der Interventionen der *de novo* Stenosen abgeschlossen sowie 1,5% der ISR-Behandlungen. Ein TIMI Grad 1, und somit nur eine minimale Perfusion, wurde bei lediglich 0,3% der *de novo* Läsionen erfasst. Unter den behandelten Patienten mit ISR trat gar kein TIMI 1 auf.

Somit unterschieden sich *de novo* Läsionen und ISR nicht signifikant hinsichtlich des nach der DCB Intervention erreichten koronaren Blutflusses im jeweiligen Zielgefäß. Bei beiden Gruppen konnte für den größten Teil der Läsionen durch die vorgenommene Behandlung eine vollständige Koronardurchblutung im Läsionsgefäß erreicht werden.

Auch hier wurde für 807 Patienten erfasst, ob die Zielläsion noch zusätzlich unmittelbar vor der Dilatation mit SeQuent™ Please DCB mittels herkömmlichen PTCA Ballonkathetern vordilatiert wurde. Die Zahlen sind ähnlich für beide Gruppen. So wurden bei den *de novo* Läsionen (n=428) 88,3% bereits vordilatiert, bei den ISR (n=379) waren es 88,7%.

Damit gibt es also keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Notwendigkeit einer Vordilatation mittels Ballon (Tabelle 15).

	Gesamt	De novo	ISR	p-Wert
<b>Betroffenes Gefäß</b>	822			0,001
CX		31,4%(n=138)	23,0%(n=88)	
LAD		44,1%(n=194)	39,5%(n=151)	
RCA		22,5%(n=99)	33,8%(n=129)	
Hauptstamm		0,5% (n=2)	1,6%(n=6)	
Bypass		1,1%(n=5)	2,1%(n=8)	
Keine Angaben		0,5%(n=2)	-	
<b>TIMI-Fluss</b>	609			0,187
1		0,3%(n=1)	-	
2		0,3%(n=1)	1,5%(n=5)	
3		99,3%(n=284)	98,5%(n=318)	
<b>Vordilatation</b>	807	88,3%(n=378)	88,7%(n=336)	0,881

**Tabelle 15: Interventionelle Charakteristika de novo Stenosen vs. ISR**

#### 4.2.4 Nachuntersuchung

Auch hier erfolgte das Follow-up nach 9 bzw. 24 Monaten und wieder wurde die Gesamtereignisrate innerhalb des gesamten Zeitraumes betrachtet. Von allen 822 Patienten wurden die der ISR Gruppe mit  $468,5 \pm 360,3$  Tagen deutlich länger nachbeobachtet als die der *de novo* Gruppe mit  $336,4 \pm 347,4$  Tagen ( $p < 0,001$ ).

Die Auswertung ergab, dass 7,0% der *de novo* Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein MACE und somit ein beeinträchtigendes kardiales Ereignis hatten. In der ISR Gruppe lag der Anteil mit 13,1% deutlich höher ( $p = 0,004$ ).

Hinsichtlich eines erlittenen akuten Myokardinfarktes gab es keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Gruppen. 1,8 % der Patienten in der *de novo* Gruppe und 3,7% in der ISR Gruppe bekamen einen Myokardinfarkt ( $p = 0,102$ ). Eine Gefäßthrombose trat bei 1% der ISR Patienten und bei 0,7% der *de novo* Patienten auf ( $p = 0,57$ ).

Eine erneute Revaskularisierung aufgrund einer Restenose der Zielläsion (TLR) erfolgte bei ISR mit 7,9% signifikant häufiger als bei *de novo* Läsion mit 4,5% ( $p = 0,048$ ). Zum TLF und damit zum Therapieversagen an der Zielläsion kam es nur bei 5% der *de novo* Gruppe aber bei 9,9% der ISR Gruppe. Somit trat das TLF wesentlich häufiger nach ISR auf ( $p = 0,007$ ).

Aufgrund einer kardialen Ursache verstarben 0,2% der Patienten mit *de novo* Läsion innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Mit 2,4% verstarben Patienten mit ISR wesentlich häufiger an einer kardialen Ursache ( $p = 0,005$ ). Nicht kardial bedingt war der Tod bei 1,8% der *de novo* Gruppe sowie bei 3,7% der ISR Gruppe ( $p = 0,102$ ) (Abbildung 4).

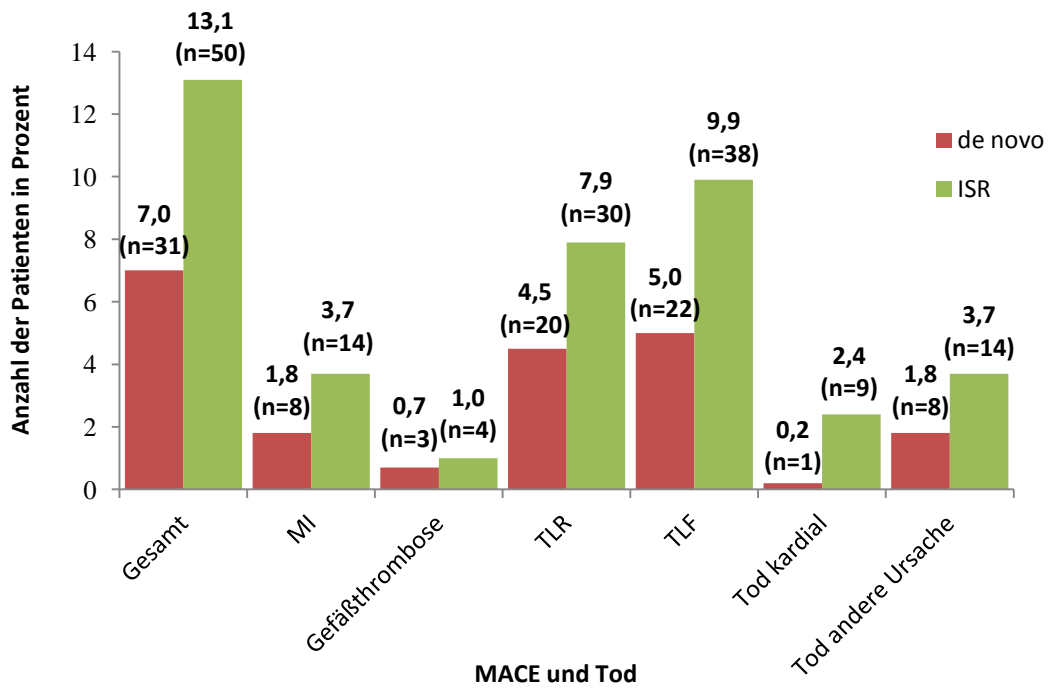


Abbildung 4: Ereignisrate de novo vs. ISR

Die Überlebenszeitanalysen erbrachten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Ereignisrate zwischen beiden Gruppen, wenngleich zahlenmäßig immer eine höhere Ereignisrate in der ISR Gruppe zu finden war (Abbildung 5 bis Abbildung 9).

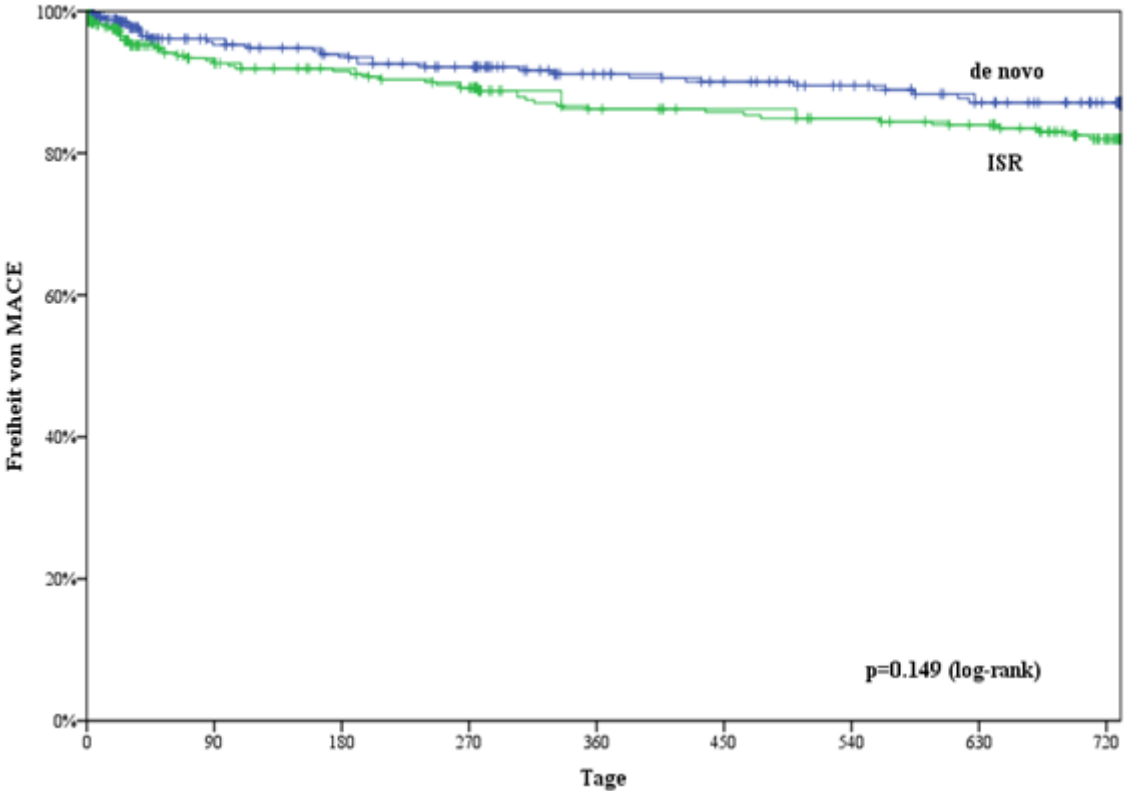


Abbildung 5: Freiheit von MACE de novo vs.ISR

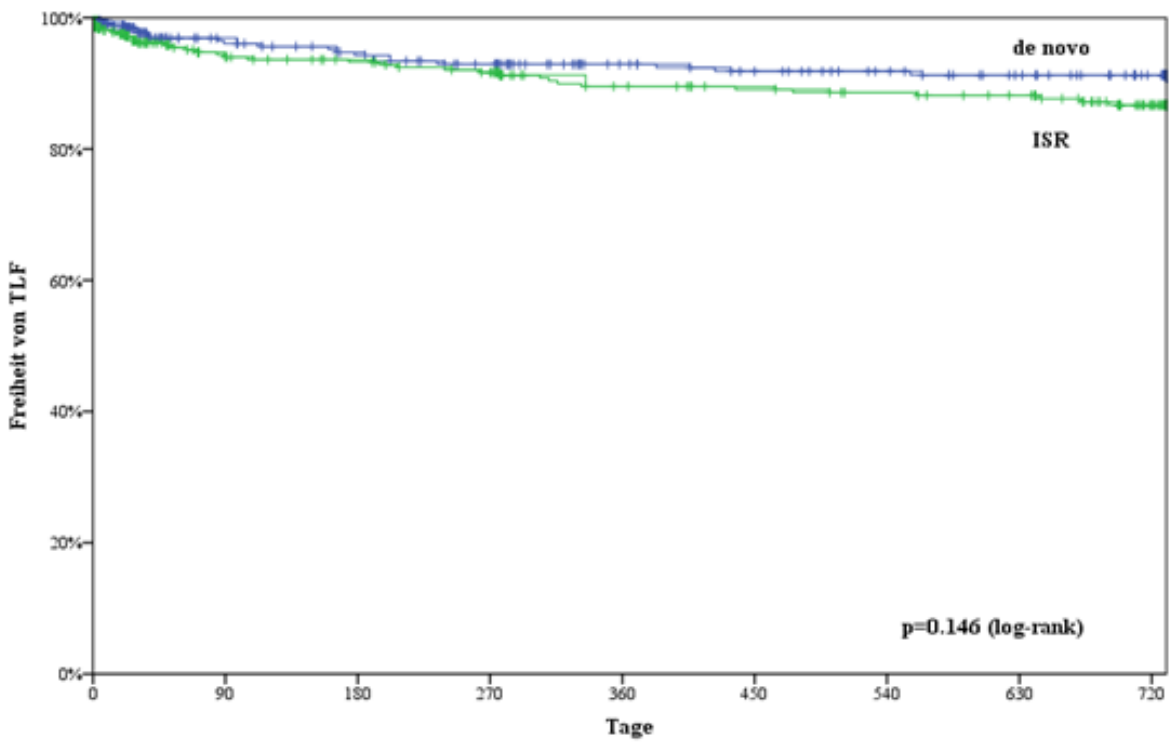


Abbildung 6: Freiheit von Target Lesion Failure TLF de novo vs. ISR

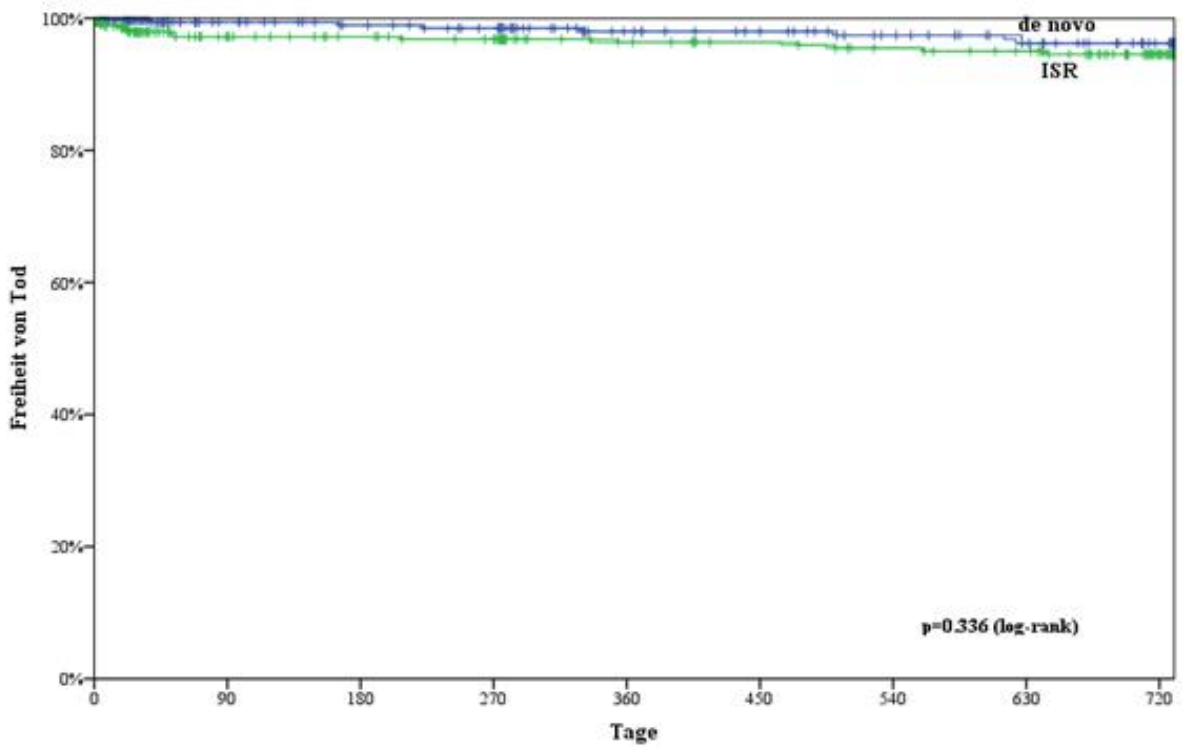


Abbildung 7: Freiheit von Tod de novo vs. ISR

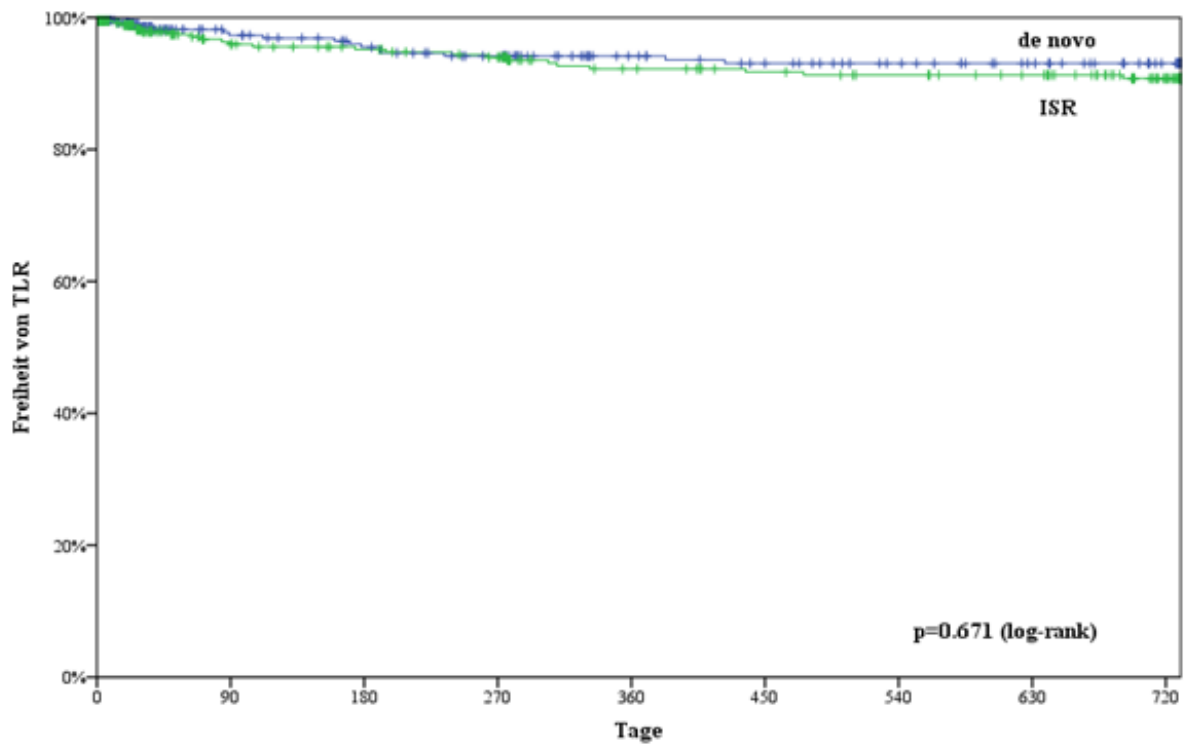


Abbildung 8: Freiheit von Target Lesion Revascularization TLR de novo vs. ISR

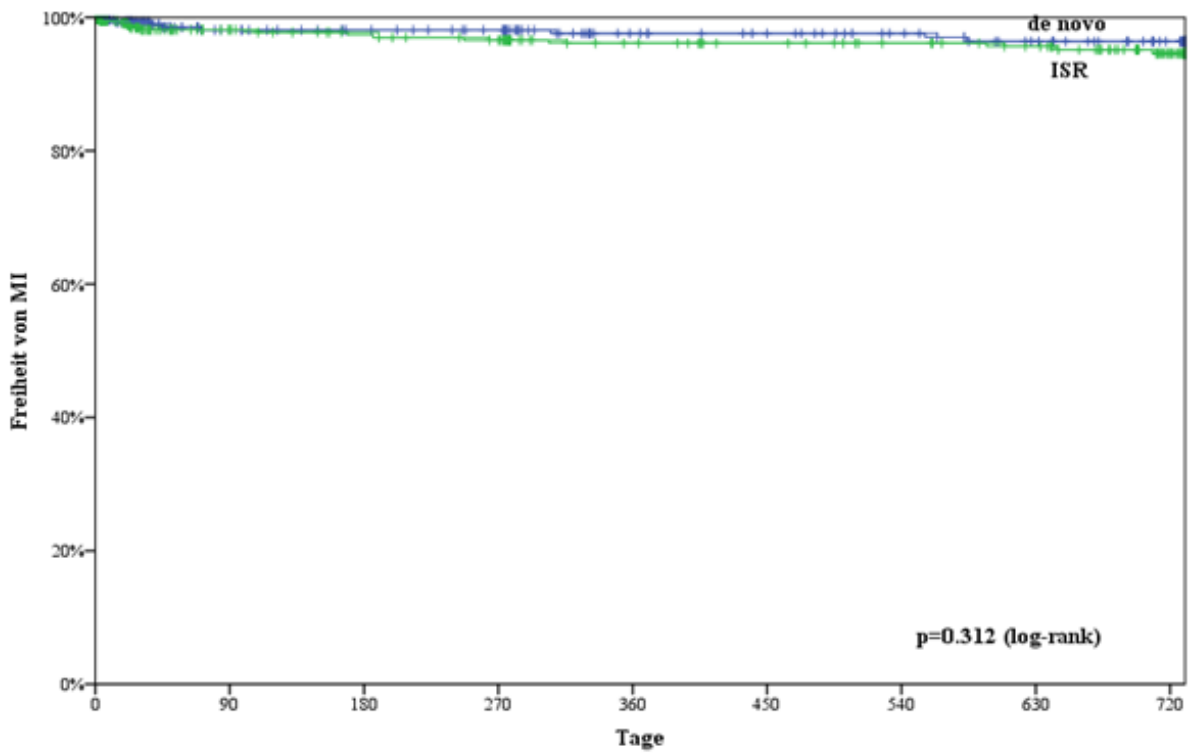


Abbildung 9: Freiheit von Myokardinfarkt MI de novo vs. ISR

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methodik

#### 5.1.1 Statistische Methoden

Die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit SeQuent™ Please DCB erfolgte durch den behandelnden Arzt aufgrund des individuellen Zustandes des Patienten zum Zeitpunkt der Intervention. Somit wurden alle Patienten ins Register eingeschlossen, die in besagtem zeitlichen Rahmen die Behandlung mit SeQuent™ Please erhielten, unabhängig von der Art ihrer Läsion. Daraus resultieren nicht exakt gleiche Fallzahlen für die Gruppen der In-Stent-Restenosen und der *de novo* Läsionen.

Diese Registerstudie ist retrospektiv und somit weder randomisiert noch verblindet angelegt. Die verwendeten Daten wurden nicht vorrangig aus Forschungsgründen erhoben und sind dadurch an manchen Stellen unvollständig. Die Größe der gesammelten Datenmenge und der Einsatz multipler statistischer Tests ermöglichten die Entwicklung neuer Hypothesen.

Für die Durchführung eines Signifikanztestes zum Testen einer aufgestellten Hypothese wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  (Signifikanzniveau=0,05) angenommen. Dies ermöglicht die Kontrolle des Fehlers 1. Art (Die Nullhypothese wird abgelehnt, obwohl sie zutrifft [56]). Jedoch waren zur Beantwortung der Fragestellung teilweise mehrere Signifikanztests nötig, sodass der Fehler 1. Art durch falsch positive Ergebnisse wahrscheinlicher wird. Um das Risiko für solche falsch positiven Ergebnisse zu minimieren, wurden die multiplen Endpunkte (MI, Gefäßthrombose, TLR, TLF, kardialer Tod und Tod anderer Ursache) in einem kumulativen Endpunkt (MACE) zusammengefasst. Somit ist jedoch für die einzelnen Endpunkte nur eine explorative Beurteilung möglich [57], mit deren Hilfe auf die Sicherheit und Effizienz (hier repräsentiert durch die MACE-Rate) der untersuchten Behandlungsmethode geschlossen werden kann. Die durchgeführte explorative Analyse ermöglicht einen Gesamtüberblick und eine vereinfachte Darstellung der Ergebnisse.



In den beiden betrachteten Patientengruppen waren die Fallzahlen relativ hoch (*de novo* 382 und ISR 440) und annähernd gleich. Dadurch war das Risiko für den Fehler 2. Art (Die Nullhypothese wird angenommen, obwohl sie falsch ist [56]) kontrolliert. Jedoch können durch die hohen Fallzahlen unter Umständen auch statistische Signifikanzen auftreten, die von keiner oder nur geringer klinischer Relevanz sind [58].

Auf der anderen Seite bedeutet ein im statistischen Test nicht signifikantes Ergebnis ( $p > 0,05$ ) keinesfalls, dass in der Praxis kein Unterschied besteht. Dazu muss zwischen statistischer und praktischer Signifikanz unterschieden werden. Während die statistische Signifikanz unter Ausschluss des Zufalls ein Ergebnis in die eine oder andere Richtung aufgrund der analysierten Daten liefert, kann mithilfe der praktischen Signifikanz beurteilt werden, ob der Effekt groß genug ist, um klinisch relevant zu sein [59].

Mithilfe der Kaplan Meier Überlebenszeitanalyse können Patienten miteinander verglichen werden, die zu verschiedenen Zeitpunkten in die Studie aufgenommen wurden und dadurch keine exakt gleichen Beobachtungszeiträume haben [60]. Die hierbei ermittelten Überlebenszeiten der beiden Gruppen wurden mittels Log-Rank Test verglichen. Dieser ist ein nicht parametrischer Test, der prüft, ob das Ereignisrisiko der beiden Gruppen unterschiedlich ist. Dazu werden zu jedem Zeitpunkt die Anzahl der erwarteten und der beobachteten Ereignisse miteinander verglichen. Alle Ereignisse werden gleich gewichtet, somit entspricht der Log-Rank Test näherungsweise einer Chi-Quadratverteilung mit einem Freiheitsgrad. Sind die Ereignisraten beider Gruppen proportional zueinander (die Kaplan-Meier-Kurven dürfen sich nicht kreuzen), bedeutet das, dass der Log-Rank Test die größte Power hat [61].

### **5.1.2 Datenerhebung und Auswertung**

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die mit mindestens einem SeQuent™ Please DCB versorgt wurden. Lediglich eine bestehende Kontraindikation für duale Plättchenhemmung bzw. eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber den verwendeten gerinnungshemmenden Medikamenten war ein Ausschlusskriterium.

Somit ergibt sich ein reales Bild der gesamten Patientenpopulation, da bestimmte Patientengruppen (z.B. Patienten mit Niereninsuffizienz) nicht von vorneherein ausgeschlossen wurden, was bei randomisierten Studien oft der Fall ist [62].

Einige Patienten konnten in der Auswertung aufgrund fehlender Nachuntersuchungen nicht berücksichtigt werden. Die optimale Nachuntersuchung war eine erneut durchgeführte Koronarangiografie, welche jedoch nicht bei allen Patienten stattfand. Die stattdessen in diesen Fällen verwendeten Daten der nachfolgenden ambulanten und stationären Behandlungen ließen nicht immer definitive Aussagen bezüglich eingetretener Ereignisse zu. Es konnte anhand der vorliegenden Arztbriefe festgestellt werden, ob die Patienten aufgrund von Ereignissen, die mit der DCB Intervention in Zusammenhang standen, erneut im UKS vorstellig waren oder aus davon unabhängigen Gründen. Waren die Patienten jedoch in der Zwischenzeit aus beliebigen Gründen in einer anderen Klinik zur Behandlung, wurde das nicht in jedem Fall erfasst und diese Daten waren somit nicht immer im SAP® vorhanden.

Die Behandlung mit einem oder mehreren SeQuent™ Please DCB erfolgte durch den behandelnden Arzt nach den Leitlinien der ESC (Europäische Gesellschaft für Kardiologie). Somit werden DCB vor allem eingesetzt zur Behandlung von In-Stent- Restenosen, bevorzugt nach BMS, aber auch nach DES [63-64]. Sie können ebenfalls bei *de novo* Läsionen sowie bei Interventionen in schmalkalibrigen Gefäßen (Gefäßdiameter<2,8mm) eingesetzt werden [13, 64-66]. Aufgrund einer verkürzten Dauer der nötigen DTAH im Vergleich zur Implantation von DES eignen sich DCB besonders für Patienten, die ein hohes Blutungsrisiko haben (aufgrund von Gerinnungsstörungen, einem Magenulkus oder auch Nierenversagen). Das Gleiche gilt für Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation sowie für Patienten, die nur für eine begrenzte Zeit gerinnungshemmende Medikamente einnehmen dürfen (z.B. bei einem geplanten operativen Eingriff) [67]. Laut ESC sollte bei Patienten mit *de novo* Läsionen sowie bei STEMI Patienten ein zurückhaltender Einsatz von DCB plus BMS erfolgen [63].

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1 Risikofaktoren

Eine verringerte Rate der TLR sowie eine Verringerung des Auftretens von MACE kennzeichnen eine erfolgreiche Behandlung mit einem DCB. Das Risiko einer Restenose der Läsion hängt zum Einen vom kardiovaskulären Risikoprofil des Patienten ab, zum Anderen auch von den Merkmalen des verwendeten Medikamenten-freisetzenden Ballons (Lokalisation, Druck, Durchmesser, Länge).

Das kardiovaskuläre Risiko wird vor allem durch vorhandenen Hypertonus, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Lebensalter und familiäre Disposition bestimmt. Aber auch die stammbetonte Adipositas, körperliche Immobilität, andere Fettstoffwechselstörungen (Lp(a)-Erhöhung) sowie periphere Gefäßerkrankungen erhöhen das Risiko [3-5, 44]. Ebenso stellt die chronische Niereninsuffizienz einen wesentlichen Risikofaktor für eine KHK dar [46]. Ein erhöhtes Risiko für eine Restenose findet sich auch bei Patienten, bei denen schon einmal eine Koronarintervention, also eine PTCA oder eine Bypass-OP durchgeführt wurde [68].

Bezüglich der Rolle des Geschlechtes bei der Entstehung der Restenose gehen die Meinungen in der Literatur auseinander. Jedoch tendiert man in neueren Publikationen eher zum Ausschluss des Geschlechts als unabhängigen Risikofaktor [68-71]. Läsionen in der Nähe des Ostiums oder in Bifurkationen, sehr lange Läsionen und komplexe Läsionstypen sind mit einem erhöhten Restenosorisiko vergesellschaftet [63, 68, 72-73]. Dabei steigt mit zunehmender Anzahl der Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Restenose.

## 5.2.2 Vergleich der Homburger Patienten mit anderen Studien

Bestimmte komplexe Läsionen wie Bifurkationen, Läsionen am Ostium sowie in Bypässen oder dem linken koronaren Hauptstamm, chronisch total verschlossene Gefäße (CTO), intrakoronare Thromben, diffuse Läsionen oder Läsionen in schmalkalibrigen Gefäßen wurden in einigen Studien gezielt ausgeschlossen [74-78].

Ebenso wurden Patienten mit bestimmten kardiovaskulär relevanten Erkrankungen nicht aufgenommen, z.B. Patienten mit akutem Myokardinfarkt vor der Intervention oder mit chronischer bzw. terminaler Niereninsuffizienz [74, 79-80]. Somit lag in diesen Studien ein selektiertes Patientengut mit besseren Eingangsvoraussetzungen vor als es in unserem Register der Fall war. Bezüglich einiger Risikofaktoren wiesen die Patienten unserer Studie ein vergleichsweise hohes Risikoprofil auf. So war im Vergleich zu anderen Studien der Anteil der Hypertoniker mit über 90% [74, 81] sowie der Raucher (früher oder aktiv) mit über 60% [13, 76] sehr hoch. Unser Register weist ebenfalls einen hohen Anteil an Patienten mit instabiler Angina Pectoris sowie einer bestehenden Drei-Gefäßerkrankung auf.

Es wurden die Patientenpopulationen von den jeweiligen Studien verglichen, die mit SeQuent™ Please DCB behandelt worden sind. Einen Vergleich dieser Patientengruppen zeigt Tabelle 16.

	Unser Register	SQP WWR	RIBS V	ISAR-DESIRE III	PEP-CAD-DES	DES-ISR	PER-FEKT STENT	PEP-CAD IV	DEB AMI	Habara et al. 2013	Pastor-merlo et al.
Anzahl Pat.	822	2.095	95	137	72	25	62	45	30	137	110
Alter in Jahren	67,4 ±10,9	-	67 ± 11	67,7 ±10,4	69,8 ±10,8	69,9 ±11,0	66,3 ±14,4	62,9 ±8,1	54,6 ±9,4	68,3 ±10,3	70 ± 10
Anteil Männer	74,8 %	74,1 %	86,0 %	77,0 %	72,2 %	76,0 %	71,0 %	68,9 %	90,0 %	81,0 %	80,0 %
Diabetes mellitus	34,3 %	36,0 %	32,0 %	41,0 %	36,1 %	56,0 %	25,8 %	100 %	17,0 %	46,0 %	32,0 %
Hyperlipidämie	73,2 %	74,5 %	73,0 %	79,0 %	81,9 %	60,0 %	59,7 %	82,2 %	40,0 %	83,0 %	60,0 %
Nikotin	60,2 %	41,6 %	59,0 %	14,0 % aktiv	15,3 %	4,0 % aktiv	41,9 %	48,9 %	67,0 %	8,0 % aktiv	40,0 %
Hyper-tonie	90,9 %	85,7 %	72,0 %	77,0 %	94,4 %	60,0 %	85,5 %	93,3 %	30,0 %	85,0 %	71,0 %
Instabile AP	43,7 %	-	40,0 %	-	4,2 %	-	24,2 %	17,8 %	-	7,0 %	31,0 %

**Tabelle 16: Vergleich Patientengruppen verschiedener Studien**

SQP WWR: SeQuant™Please World Wide Registry, AP: Angina Pectoris

Die beiden Patientengruppen unseres Registers (*de novo* und ISR Gruppe) wiesen annähernd gleiche Eingangsvoraussetzungen auf, bis auf einen höheren Anteil an Patienten mit Hyperlipidämie (68,1% vs. 79,1%) und terminaler Niereninsuffizienz (7,4% vs. 15,1%) in der ISR Gruppe.

## **5.2.3 Vergleich der Ergebnisse**

### ***5.2.3.1 Allgemein***

Ein Vergleich unseres Registers mit bereits publizierten Studien war nicht einfach, da der Zeitraum des Follow-up sehr unterschiedlich war. In den meisten Studien wurden die Patienten nicht länger als 6 bzw. 12 Monate nachbeobachtet [74, 76, 80], während der Beobachtungszeitraum im vorliegenden Register im Mittel 28 Monate betrug. Auch für das SeQuent™ Please World Wide Registry [13] waren nur Ergebnisse nach 9 Monaten verfügbar, die Publikation der Daten des Follow-up nach 24 Monaten standen noch aus.

Außerdem waren in fast allen Studien die Gruppen der mit Medikamenten-beschichteten Ballonkathetern behandelten Patienten wesentlich kleiner als im vorliegenden Register [76-78]. Da viele Studien prospektiv randomisiert Sequent™ Please DCB versus Stenting oder versus konventioneller PTCA verglichen, entfiel dabei eine vergleichsweise geringe Patientenzahl auf die jeweilige DCB Gruppe [74, 79-80]. Es gibt nur wenige Studien zur Behandlung allein mit DCB [13, 81].

Die verschiedenen Definitionen von MACE in der Literatur erschwerten ebenfalls einen Vergleich. Der Begriff beschreibt per Definition eine Kombination mehrerer klinischer Ereignisse zur Beurteilung von Sicherheit und Wirksamkeit der verwendeten Methode [82]. Cutlip et al. empfahlen aufgrund der bisher verwendeten zahlreichen verschiedenen Definitionen eine Vermeidung des Begriffs MACE [54]. Da dieser jedoch eine Zusammenführung mehrerer klinischer Ereignisse ermöglicht und in allen Vergleichsstudien verwendet wurde, haben wir auch im vorliegenden Register die klinischen Endpunkte unter MACE zusammengefasst. Dabei wurde die empfohlene Kombination primärer und sekundärer Endpunkte verwendet [54], um Sicherheit und Wirksamkeit beurteilen zu können.

In den meisten Studien war MACE als eine Kombination aus Tod (kardialer oder jeder Ursache), Myokardinfarkt und TLR definiert. Einige enthielten noch TVR und vereinzelt Stent- bzw. Gefäßthrombose oder Apoplex. Keine weitere Studie enthielt als Endpunkt Target Lesion Failure (TLF). Gerade die Berücksichtigung erneuter Revaskularisierungsmaßnahmen (TLR, TVR, TLF) hat einen großen Einfluss auf die MACE-Rate. Daher empfahlen Kip et al. die separate Betrachtung der Parameter für Sicherheit und Wirksamkeit oder die Entwicklung einer einheitlichen Definition [82].

Im vorliegenden Register wird MACE als Kombination aus Myokardinfarkt, Tod jeder Ursache, kardialer Tod, TLR, TLF und Gefäßthrombose definiert. Somit werden im Vergleich zu anderen Studien mehr Endpunkte berücksichtigt. Dies hat sicher die Häufigkeit von MACE in unserer Studie beeinflusst.

Die Literatur ist sich weitgehend darüber einig, dass die Verwendung des SeQuent™ Please DCB sicher und wirksam ist. Jedoch ist die Datenlage je nach Indikation sehr unterschiedlich. In zahlreichen Studien ist bereits die Wirksamkeit des SeQuent™ Please DCB bestätigt worden, vor allem in BMS- aber auch in DES-Restenosen [13, 74, 76, 78-80]. Jedoch scheint das Outcome der Patienten mit BMS-Restenose nach DCB Behandlung besser zu sein als das Outcome der Patienten mit DES-Restenose [13, 80]. So war im SeQuent™ Please World Wide Registry von Wöhrle et al. nach 9 Monaten die TLR-Rate nach DCB Behandlung aufgrund einer BMS-Restenose signifikant niedriger als nach DCB Behandlung aufgrund einer DES-Restenose (3,8% vs. 9,6%;  $p < 0,001$ ) [13]. Habara et al. publizierten für das angiografische Follow-up nach 6 Monaten ebenfalls ein besseres Outcome nach DCB Behandlung für die Patienten mit BMS-Restenose im Vergleich zu den Patienten mit DES-Restenose (Restenoserate 1,1% vs. 9,1%;  $p = 0,04$ ) [80]. Ursächlich dafür kann sein, dass DES bevorzugt für Läsionen mit ohnehin hohem Restenose-Risiko verwendet werden [83].

Ebenfalls viele Studien existieren zum Vergleich DCB versus DES in Restenosen und auch teilweise in *de novo* Läsionen. Lupi et al. verglichen dazu in einer Metaanalyse 8 randomisierte Studien und 1 Kohortenstudie. Beide Gruppen (DCB vs. DES) wiesen bezüglich der klinischen Endpunkte keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Tod, Myokardinfarkt, TLR und Stent-Thrombose auf [84].

Auch für die Behandlung von komplexeren Risikoläsionen wie Bifurkationen und schmalkalibrigen Gefäßen (meist definiert als Gefäßdiameter von 2,0-2,8mm) werden SeQuent™ Please DCB verwendet [67]. Jedoch ist hier die Studienlage noch begrenzt. In der PEPCAD I Studie von Unverdorben et al. wurden zur Behandlung von schmalkalibrigen Gefäßen erste positive Ergebnisse erzielt. Das klinische Outcome nach 12 Monaten war mit einer TLR-Rate von 4,9% und einer MACE Häufigkeit (definiert aus TLR, MI, Stent-Thrombose und Tod) von 6,1% ähnlich den Ergebnissen mit SES (Sirolimus-eluting stents) [85] [66]. Mit der PEPCAD V Studie wurden von Mathey et al. positive Resultate zur Behandlung von Bifurkationen publiziert. Nach 9 Monaten lag die TLR Rate bei 3,8%, allerdings wurde der überwiegende Teil der Läsionen anschließend mit einem BMS versorgt und es trat in 2 Fällen eine späte Stent-Thrombose auf [86].

Die Wirksamkeit des SeQuent™ Please DCB in einfachen *de novo* Läsionen wurde zwar in einigen Studien untersucht. Jedoch wurde meist nicht die Behandlung mit DCB allein betrachtet, sondern die Kombination von DCB plus Stent (entweder aufgrund des festgelegten Studiendesigns oder klinisch indiziert bei Dissektionen, Recoiling oder verbleibender Stenose). So verglichen Wöhrle et al. in der PERFECT STENT Studie DCB plus Endothelial Progenitor Cell Capturing Stents (EPC) mit EPC Stenting allein. Die Kombination DCB plus EPC zeigte sich bezüglich des klinischen Outcomes nach 6 Monaten gegenüber dem EPC allein überlegen. Es zeigte sich eine starke Tendenz zu einer niedrigeren TLR Rate (4,8% vs. 15,5%;  $p=0,07$ ) und dadurch bedingt eine signifikant niedrigere kumulative Ereignisrate aus TLR, Myokardinfarkt durch Verschluss des Zielgefäßes und kardialen Tod. Zwischen beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der separaten Endpunkte Tod und Myokardinfarkt, eine Stent-Thrombose trat nicht auf [75].

Die PEPCAD III Studie verglich SeQuent™ Please DCB plus BMS mit DES in *de novo* Läsionen. Dabei zeigte sich im klinischen Follow-up nach 9 Monaten eine Überlegenheit des DES. Hinsichtlich der MACE Rate (Tod, jede Revaskularisierung, Myokardinfarkt) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der DCB+BMS und der DES Gruppe (18,5% vs. 15,4%;  $p=0,16$ ). Die Häufigkeit von Myokardinfarkt und TLR war in der DES Gruppe signifikant niedriger. Eine definitive Stent-Thrombose trat tendenziell häufiger in der DCB+BMS Gruppe auf [87].



In der PEPCAD IV Studie verglichen Rosli et al. DCB+BMS mit DES in *de novo* Läsionen bei Patienten mit Diabetes mellitus. Hier zeigten sich ähnliche Ergebnisse für beide Gruppen bezüglich des klinische Follow-up nach 9 Monaten. Es gab keine signifikanten Unterschiede (DCB+BMS vs. DES) bezüglich der klinischen Endpunkte TLR, Myokardinfarkt, Tod insgesamt, kardialen Tod und Stent-Thrombose. Die kumulative Ereignisrate aus TLR, Myokardinfarkt, Stent-Thrombose und kardialen Tod betrug 13,3% vs. 15,4%; (p= 0,96) [77].

Einen weiteren Ausblick auf die Anwendung von SeQuent™ Please DCB in Patienten mit höherem Risikoprofil gibt die DEBAMI Pilotstudie von Lim et al. Sie untersuchte die Wirksamkeit von DCB+BMS in Patienten mit akutem STEMI. Hierbei waren die Ergebnisse jedoch nicht zufriedenstellend, die TLR Rate nach 12 Monaten betrug 17%, ein Myokardinfarkt trat in 7% der Fälle auf und 2 Patienten erlitten eine Stent-Thrombose [88-89].

Lediglich zwei publizierte Registerstudien untersuchten bisher die Sicherheit und Effektivität des SeQuent™ Please DCB bei der alleinigen Behandlung von Restenosen und *de novo* Läsionen (zusätzliche Stentimplantation nur bei Dissektion, Recoiling oder zu großer verbleibender Stenose) in einer „real world“ Patientenpopulation. Dies erschwerte den Vergleich unserer Ergebnisse.

Sowohl Pastormerlo et al. (110 Patienten) als auch Wöhrle et al. im SeQuent™ Please World Wide Registry (2.095 Patienten) kommen dabei zu positiven Ergebnissen. Im Vergleich zu unserer Studie zeigten sich bei Pastormerlo et al. bessere TLR-Raten (6,1% vs. 3,6%), jedoch schlechtere MACE-Raten (9,9% vs. 12,7%) [81]. Das Sequent™ Please World Wide Registry kam bezüglich der TLR-Rate (5,2%) zu ähnlichen Ergebnissen wie unser Register, die MACE Rate lag mit 6,7% jedoch niedriger. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die MACE Definition von Wöhrle et al. im Gegensatz zu unserer Studie sowohl keine Gefäßthrombose als auch kein TLF umfasst [13].

Zurzeit existieren zahlreiche verschiedene medikamentenbeschichtete Ballonkatheter. Während Paclitaxel inzwischen als einziges Medikament bei allen Ballons zur Beschichtung dient, unterscheiden sich die einzelnen DCB in der jeweiligen Trägersubstanz [89]. Die publizierten Studienergebnisse für die verschiedenen Ballon-Modelle sind sehr inhomogen. Laut vorhandener Literatur kann man daher nicht von einem Klasseneffekt für medikamentenbeschichtete Ballonkatheter sprechen [63, 89-90].

Dies wurde auch in der SCAAR Studie von Bondesson et al. bestätigt. In dieser wurde der SeQuent™ Please DCB mit dem Aachen ELUTAX® DCB (ARE) (Aachen Resonance GmbH, Aachen, Germany) hinsichtlich des Restenoserisikos verglichen. Beide Ballons sind mit Paclitaxel beschichtet. Jedoch besteht die Trägersubstanz beim SeQuent™ Please DCB aus dem Kontrastmittel Iopromid, während der ELUTAX™ DCB keine Trägersubstanz für das Paclitaxel enthält. Nach 6 Monaten war die Restenoserate der SeQuent™ Please Gruppe 3,4% vs. 12,5% in der ELUTAX™ Gruppe. Über den gesamten Follow-up Zeitraum war das adjustierte Restenoserisiko in der SeQuent™ Please Gruppe geringer als in der ELUTAX™ Gruppe [90].

Durchgeführte Metaanalysen von Loh et al. sowie von Fröhlich et al. geben einen Überblick über weitere publizierte Studien bezüglich verschiedener DCB in *de novo* Läsionen. Beide kommen zu dem Ergebnis, dass medikamentenbeschichtete Ballonkatheter insgesamt für diese Indikation der herkömmlichen Therapie mit BMS bzw. DES nicht überlegen sind (tendenziell neueren DES sogar unterlegen, je nach DCB Modell). Sie verweisen jedoch auf eine begrenzte Datenlage und bestätigen einen möglichen Vorteil für die Behandlung komplexerer Risikoläsionen bzw. für Patienten, die für eine Stentimplantation nicht geeignet sind [89, 91].

Die BELLO Studie von Latib et al. verglich den In.Pact Falcon™ DCB (Medtronic, Inc., Santa Rosa, California) mit DES in schmalkalibrigen Gefäßen. Im klinischen Outcome nach 6 Monaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der MACE Rate (umfasst Tod, MI und TVR). So betrug die MACE Häufigkeit in der DCB Gruppe 10,0% vs. 16,3% in der DES Gruppe ( $p=0,21$ ). Auch beim Vergleich von erlittenem Myokardinfarkt, TLR, TVR mit TLR und Tod waren die Ergebnisse in beiden Gruppen ähnlich [65]. Auch für die Verwendung des In.Pact Falcon™ DCB in ISR und diffuser KHK wurden positive Resultate publiziert [92].

In der PAPPA Pilotstudie von Vos et al. wurde der Pantera Lux™ DCB (Biotronik, Berlin, Germany) bei Patienten mit STEMI in *de novo* Läsionen erstmals untersucht. Beim 1-Jahres-Follow-up hatten von 100 nachbeobachteten Patienten 5% ein MACE, davon 3% eine TLR und 2% starben aufgrund einer kardialen Ursache [93].

Belkacemi et al. publizierten in der DEB-AMI Studie erste Ergebnisse zur Verwendung des DIOR™ DCB bei Patienten mit STEMI.

Dazu wurde der DCB in Kombination mit BMS sowohl BMS allein als auch DES gegenüber gestellt. Im klinischen Follow-up nach 6 Monaten zeigte sich keine Überlegenheit des DCB+BMS im Vergleich zu BMS allein bzw. zu DES. Die MACE-Rate (Tod, MI, TVR) in den 3 Gruppen betrug 20,0% vs. 23,5% vs. 4,1% (p-Wert BMS vs. DCB=0,67). Auch bezüglich der separaten Ereignisse kardialer Tod, Myokardinfarkt, TLR, TVR und Stent-Thrombose gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es zeigte sich sogar eine Tendenz zur Überlegenheit des DES [94]. Im Gegensatz dazu untersuchten Waksman et al. in der Valentines II Registerstudie (103 Patienten) die Wirkung des DIOR™ DCB (2.Generation) in *de novo* Läsionen. Nach ca. 7,5 Monaten lag die MACE-Rate (Tod, MI, TVR, Gefäßthrombose) bei 8,7% [95]. Verglichen mit unserer Studie (MACE-Rate 7,0% von 440 Patienten mit *de novo* Läsionen nach ca. 3 Jahren) scheint diese Zahl jedoch ziemlich hoch zu sein.

### ***5.2.3.2 Endpunkte Major Adverse Cardiac Events, Target Lesion Revascularization, Target Lesion Failure***

Nach 3 Jahren zeigte sich in unserem Register ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von MACE, TLR und TLF zwischen *de novo* und ISR Patienten. Sowohl MACE als auch die separaten Ereignisse TLR und TLF traten in der Gruppe der ISR Patienten deutlich häufiger auf (Abbildung 4). Dies deckt sich mit den Ergebnissen bisher publizierter Studien [13, 66, 79, 81, 96]. In diesen wurde zwar nicht wie in unserem Register die Anzahl klinischer Ereignisse zwischen *de novo* und ISR Patienten direkt verglichen. Jedoch ist auch dort eine jeweils höhere Ereignisrate bei ISR Patienten zu beobachten.

So wurden im SeQuent™ Please World Wide Registry BMS- und DES-Restenosen sowie *de novo* Läsionen nach DCB Behandlung verglichen [13]. Nach 9 Monaten war die Rate an TLR nach DES-ISR 3-mal so hoch wie nach BMS-ISR. Die TLR in der Gruppe der *de novo* Läsionen war ebenfalls wesentlich niedriger. Auch die Gesamtrate an MACE lag in der ISR Gruppe deutlich höher als in der *de novo* Gruppe. Unsere Patienten wiesen im Vergleich höhere Raten an MACE und TLR auf (Tabelle 17).

Entsprechend fand sich in den Überlebenszeitanalysen zwar auch ein zahlenmäßiger, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Dabei muss jedoch bedacht werden, dass unser Follow-up Zeitraum wesentlich länger war (9 Monate vs. 3 Jahre).

Außerdem umfasste unsere MACE Definition zusätzlich die Gefäßthrombose sowie statt TVR TLF. Auch war der Anteil unserer Patienten mit positiver Raucheranamnese sowie terminaler Niereninsuffizienz höher, sodass das Restenoserisiko per se erhöht war (Tabelle 16). Jedoch lag in der Vergleichsstudie ein höherer Anteil an Patienten mit ISR vor als in unserem Register, sodass dort wiederum für mehr Läsionen ein höheres Restenoserisiko bestanden haben muss. Ansonsten lagen annähernd gleiche Eingangsvoraussetzungen bezüglich der Anamnese in beiden Studien vor (Tabelle 11-15).

Pastormerlo et al. publizierten in ihrem SeQuent™ Please DCB Register ebenfalls höhere TLR Raten für Patienten mit ISR im Vergleich zu Patienten mit *de novo* Läsionen nach 2 Jahren [81]. Die TLR lag sowohl für ISR als auch für *de novo* Läsionen niedriger als in unserem Register (Tabelle 17), während die Gesamtrate an MACE höher war (12,7% vs. 9,9%). Dies lag wahrscheinlich an dem hohen Anteil an Todesfällen jeder Ursache (8,2%) in der Vergleichsstudie. Im Vergleich zu dieser Studie war der Anteil unserer Patienten mit positiver Raucheranamnese und der Patienten mit arterieller Hypertonie sowie mit Hypercholesterinämie deutlich höher (Tabelle 16). Unserem Register lag auch eine höhere Anzahl an Patienten mit instabiler Angina Pectoris vor (Tabelle 11). Jedoch war im Register von Pastormerlo et al. eine höhere Anzahl an Patienten mit ISR vertreten. Die DCB wurden weitaus häufiger in einem Bypass-Gefäß oder im Hauptstamm eingesetzt als es in unserer Studie der Fall war (1,6%/1,0% vs. 6,0%/5,1%). Solch komplexe Läsionen haben von vorneherein ein höheres Restenoserisiko.

Die PEPCAD I Studie untersuchte die Rate an klinischen Ereignissen nach SeQuent™ Please DCB Intervention in *de novo* Läsionen in schmalkalibrigen Gefäßen [66]. Nach 12 Monaten lag die Rate an TLR bei 4,9% und die kumulativen MACE lagen bei 6,1%. Dies entspricht in etwa auch unseren 3-Jahres-Ergebnissen in der *de novo* Gruppe (TLR 4,5%; MACE 7,0%). Zwischen 12 und 36 Monaten trat in der PEPCAD I Studie kein weiteres MACE bzw. keine weitere TLR auf [96], sodass die Ergebnisse mit denen unserer *de novo* Gruppe vergleichbar blieben (Tabelle 17). Die Patientengruppen der Vergleichsstudie und unserer Studie hatten ähnliche Eingangsvoraussetzungen (Tabelle 11). Allerdings war der Anteil der Patienten mit 3-Gefäß-Erkrankung bei uns wesentlich höher (42,3% vs. 18,3%). Die Vergleichsstudie dagegen hat mehr Patienten mit Hyperlipidämie in die DCB Gruppe eingeschlossen.

Außerdem wurden im Unterschied zu unserem Register in die PEPCAD I Studie keine Patienten mit akutem Myokardinfarkt und terminaler Niereninsuffizienz (in unserem Register 11%) aufgenommen. Unsere MACE Definition berücksichtigte bis auf das zusätzliche Ereignis TLF die gleichen Ereignisse wie die PEPCAD I Studie.

Die RIBS V Studie wurde von Alfonso et al. durchgeführt, um den SeQuent™ Please DCB mit DES in BMS-Restenosen zu vergleichen [74]. Nach 1 Jahr lag die MACE-Rate in der DCB Gruppe bei 8,0% und die TLR bei 6,0%. Unsere MACE-Rate in der ISR Gruppe lag nach 3 Jahren mit 13,1% höher, ebenso die TLR mit 7,9% (Tabelle 17). Mögliche Ursache neben der unterschiedlichen Follow-up Zeit ist, dass die Ergebnisse in der Vergleichsstudie nur für BMS-Restenosen gelten während in unserer Studie sowohl BMS- als auch DES-Restenosen ohne Unterscheidung aufgenommen wurden. Außerdem wurden auch hier im Gegensatz zu unserem Register keine Patienten mit akutem Myokardinfarkt bzw. terminaler Niereninsuffizienz in der Anamnese aufgenommen, ebenso wurden Läsionen in schmalkalibrigen Gefäßen und diffuse Läsionen von der Studie ausgeschlossen. Die übrigen Eingangsvoraussetzungen waren in beiden Patientenpopulationen annähernd gleich, bis auf einen höheren Anteil an Hypertonikern in unserer Studie und einen höheren Anteil an Männern in der Vergleichsstudie (Tabelle 11). Die MACE-Rate berücksichtigte nur TVR, Myokardinfarkt und kardialen Tod, aber keine Gefäßthrombose sowie kein TLF bzw. TLR.

Habara et al. verglichen in der DES-ISR Studie SeQuent™ Please DCB und konventionelle PTCA in Restenosen nach Implantation von Sirolimus-eluting Stents (SES) [78]. Nach 6 Monaten lag die Gesamtrate an MACE in der DCB Gruppe bei 4,0% und die TLR bei 4,3%. Im Vergleich dazu traten in der ISR Gruppe unserer Studie innerhalb von 3 Jahren dreimal so viele MACE (13,1%) und doppelt so viele TLR (7,9%) auf (Tabelle 17). Die wesentlich niedrigere Ereignisrate in der Vergleichsstudie erklärt sich zum einen mit einer Follow-up Zeit von nur 6 Monaten, zum anderen wurden komplexe Läsionen in Bifurkationen und Ostiumsnähe, Totalverschlüsse sowie Läsionen in Hauptstamm und Bypässen nicht in die Studie eingeschlossen. Ebenso waren eine vorliegende terminale Niereninsuffizienz und ein akutes Koronarsyndrom in der Anamnese (ACS) Ausschlusskriterien. Der Anteil der Patienten mit positiver Raucheranamnese war in unserem Register wesentlich höher, auch litten die Patienten weitaus häufiger unter einem Hypertonus. Der Anteil der Diabetiker war in der Vergleichsstudie höher (Tabelle 11).

Die MACE Definition berücksichtigte im Gegensatz zu unserer Studie kein TLF und keine Gefäßthrombose. Die Thromboserate lag jedoch bei 0% innerhalb des Follow-up Zeitraumes [78].

In einer weiteren Studie verglichen Habara et al. die Anwendung des SeQuent™ Please DCB versus konventionelle PTCA in Restenosen sowohl nach BMS- als auch DES-Implantation [80]. Nach 6 Monaten betrug die Gesamtrate an MACE in der DCB Gruppe 6,6% bei einer TVF-Rate von 6,6% und einer TLR von 2,9%. Auch diese Ereignisraten waren im Vergleich zu unseren Ergebnissen in der ISR Gruppe deutlich niedriger (Tabelle 17). Von dieser Vergleichsstudie mit ebenfalls wesentlich kürzerer Follow-up Zeit wurden wiederum komplexe Läsionen (vgl. DES-ISR Studie) sowie in der Anamnese vorliegende terminale Niereninsuffizienz, akuter Myokardinfarkt und stattgehabter Apoplex ausgeschlossen. Bis auf einen höheren Anteil an Patienten mit positiver Rauchernamnese bzw. einer instabilen Angina Pectoris in unserer Studie waren die Eingangsvoraussetzungen der Patienten in der Vergleichsstudie etwas schlechter (Tabelle 11). Statt der in unserer Studie betrachteten Ereignisse TLR und TLF berücksichtigte die MACE Definition der Vergleichsstudie die Ereigniskombination TVF. Die Definition des TVF umfasste hierbei die klinischen Ereignisse Myokardinfarkt, TVR und kardialer Tod. In unserer Studie wurde im Unterschied dazu die TLF Rate als Kombination aus TLR, Läsionsbezogenem Myokardinfarkt, Gefäßthrombose und kardialen Tod ermittelt.

In der PEPCAD-DES Studie verglichen Rittger et al. ebenfalls die Verwendung des SeQuent™ Please DCB gegenüber konventioneller PTCA in Restenosen nach DES-Implantation [76]. Hier betrug die MACE Rate in der DCB Gruppe nach 6 Monaten 16,7% und die TLR 15,3%. Dies sind im Vergleich zu unseren Ergebnissen nach 3 Jahren in der ISR Gruppe mehr MACE und doppelt so viele TLR (Tabelle 17). Die anamnestischen Eingangsvoraussetzungen der Patientengruppen beider Studien waren ähnlich bis auf eine deutlich höhere Anzahl von Patienten mit positiver Raucheranamnese sowie mit instabiler Angina Pectoris in unserem Register. Diese Vergleichsstudie hat ebenfalls komplexe Läsionen wie Bifurkationsläsionen, Totalverschlüsse, Läsionen in Ostiumnähe oder Hauptstamm sowie in Bypässen als Ausschlusskriterien definiert und somit eigentlich eine Patientenpopulation mit besseren Eingangsvoraussetzungen als unser Register. Die Studie war laut Autoren jedoch primär auf ein angiografisches Outcome ausgerichtet und ist daher wahrscheinlich nur bedingt aussagekräftig hinsichtlich des klinischen Outcome [76].

Außerdem wurden in die PEPCAD-DES Studie im Gegensatz zu unserem Register nur Patienten mit DES-Restenose eingeschlossen.

Somit scheinen die Ergebnisse die Beobachtung des SeQuent™ Please World Wide Registry zu bestätigen, dass das klinische Outcome nach Behandlung mit DCB in BMS-Restenosen besser ist als in DES-Restenosen [13]. Die MACE Definition umfasste weniger Ereignisse als unsere Studie, nämlich nur den kardialen Tod, Myokardinfarkt und TLR, nicht aber TLF und Gefäßthrombose. Somit erklärt dies nicht die wesentlich höhere MACE Rate im Vergleich zu unserem Register.

In der ISAR-DESIRE III Studie wurde ebenfalls das klinische Outcome von Patienten mit DES-Restenose verglichen. Diese waren mit SeQuent™ Please DCB, konventionellem Ballonkatheter oder DES behandelt worden [79]. Hier lag die MACE-Rate in der DCB Gruppe nach 1 Jahr bei 23,5% bei einer TLR von 22,1%. Auch dies sind deutlich höhere Ereignisraten als in unserer ISR Gruppe nach 3 Jahren (Tabelle 17). Unsere Patientengruppe weist auch hier eine höhere Anzahl an Rauchern/Ex-Rauchern (62,7% vs. 14%) sowie an Hypertonikern (92,6% vs. 77%) auf. Auch in diese Studie wurden keine Patienten mit komplexen Läsionen im Hauptstamm oder Bypass aufgenommen. Auch ein akuter Myokardinfarkt oder eine terminale Niereninsuffizienz galt als Ausschlusskriterium. Durch den Einschluss allein von DES-Restenosen scheint auch hier wieder der positivere Effekt des DCB auf BMS-Restenosen ersichtlich zu sein. Die MACE-Rate berücksichtigte lediglich TLR, Myokardinfarkt und Tod (allerdings Tod jeder Ursache), nicht aber TLF und Gefäßthrombose. Daher erklärt dies nicht unbedingt die erhöhte MACE-Rate.

Einen Vergleich verschiedener Studien bezüglich der Endpunkte MACE und TLR liefert Tabelle 17.

	MACE	TLR
<b>Unser Register (3 Jahre)</b>		
De novo	7,0%	4,5%
ISR	13,1%	7,9%
<b>SQP WWR (9 Monate)</b>		
De novo	2,6%	1,0%
ISR-BMS	5,3%	3,8%
DES	11,6%	9,6%
<b>Pastormerlo (2 Jahre)</b>		
De novo	Gesamtrate	0%
ISR	12,7%	3,6%
<b>PEPCAD I (3 Jahre)</b>		
de novo	6,1%	4,9%
<b>RIBS V (1 Jahr)</b>		
ISR	8,0%	6,0%
<b>DES-ISR (6 Monate)</b>		
ISR	4,0%	4,3%
<b>Habara (6 Monate)</b>		
ISR	6,6%	2,9%
<b>PEPCAD-DES (6 Monate)</b>		
ISR	16,7%	15,3%
<b>ISAR-DESIRE III (1 Jahr)</b>		
ISR	23,5%	22,1%

**Tabelle 17: Vergleich MACE und TLR mit anderen Studien**

SQP WWR: SeQuent™ Please World Wide Registry; ISR: In-Stent-Restenose; MACE: Major Adverse Cardiac Events; TLR: Target Lesion Revascularization

Zusammenfassend zeigten sich in den Studien SeQuent™ Please World Wide Registry, RIBS V, DES-ISR sowie in den Studien von Pastormerlo et al. (nur TLR) und Habara et al. beim Vergleich mit der jeweiligen ISR oder *de novo* Gruppe unserer Studie niedrigere MACE- und TLR-Raten. Die Studien PEPCAD-DES sowie ISAR-DESIRE III präsentierten dagegen höhere Ereignisraten, die PEPCAD I Studie wies ähnliche Ergebnisse zu unseren Ereignisraten auf.



Dies erklärt sich zum einen durch die unterschiedlichen Eingangsvoraussetzungen der Patienten. Gerade die randomisierten Studien weisen stark selektiertes Patientengut im Gegensatz zu unserem Register auf.

Zum anderen schwankt der Follow-up Zeitraum der betrachteten Studien erheblich. Die Patienten der zum Vergleich herangezogenen Registerstudien haben auf den ersten Blick ähnliche Eingangsvoraussetzungen, unterscheiden sich aber auch wieder hinsichtlich des Follow-up. Eine weitere Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse liegt sicher in den verschiedenen Definitionen der MACE. TLR und TVR bzw. TLF haben sicher den größten Einfluss auf die MACE-Rate, in einigen Studien wurde jedoch nur einer dieser Faktoren berücksichtigt.

Weitere Untersuchungen zum Vergleich der Ereignisraten nach ISR versus *de novo* sind nötig. Dabei sollten annähernd gleiche Eingangsvoraussetzungen sowie MACE Definitionen und Follow-up Zeiträume vorliegen, um Bias zu vermeiden und eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen.

### **5.2.3.3 Endpunkte Myokardinfarkt, Gefäßthrombose und Tod**

Die Auswertung unserer Ergebnisse zeigte bezüglich der Ereignisse Myokardinfarkt, Gefäßthrombose und Tod aller Ursachen keine signifikanten Unterschiede zwischen der ISR Gruppe und der *de novo* Gruppe. Der Tod aufgrund kardialer Ursache trat jedoch wesentlich häufiger in der Gruppe der ISR Patienten auf (Abbildung 4). Die vergleichbaren Studien präsentierten auch hier keinen direkten Vergleich zwischen ISR und *de novo* Gruppen, jedoch scheint die Häufigkeit der Ereignisse ähnlich verteilt zu sein [13, 66, 74, 79, 81, 96].

Einige Studien unterschieden das Ereignis Myokardinfarkt in Q-wave MI und non-Q-wave MI bzw. in STEMI und NSTEMI. In unserer Auswertung wurde die gesamte Rate der Myokardinfarkte betrachtet. Unsere Infarktraten sowohl in der Gruppe der ISR als auch der *de novo* Patienten sind vergleichsweise hoch (Tabelle 18). So zeigten sowohl das SeQuent™ Please World Wide Registry (WWR) als auch Pastormerlo et al. weniger Infarkte nach Behandlung von *de novo* Läsionen.

Im Vergleich zu den beiden Registerstudien lag unsere Infarktrate mehr als doppelt so hoch, während die beschriebene Rate der PEPCAD I Studie mit unserer vergleichbar war (Tabelle 18).

Von diesen betrachteten Untersuchungen schloss nur die PEPCAD I Studie [66] von vornherein Patienten mit Niereninsuffizienz oder akutem Myokardinfarkt aus, welche beide als Risikofaktoren für einen Myokardinfarkt bzw. erneuten Infarkt gelten. Somit kann nur bei dieser Studie von einem geringeren Infarktrisiko aufgrund einer diesbezüglichen Vorbelastung ausgegangen werden. Die beiden anderen Studien hatten als Registerstudien ebenso wie unser Register keine vergleichbaren Ausschlusskriterien [13, 81]. Bis auf einen auffallend hohen Anteil an Rauchern/Ex-Rauchern sowie an Hypertonikern in unserer *de novo* Gruppe waren die Eingangsvoraussetzungen der *de novo* Patienten in diesen Studien mit unseren vergleichbar (Tabelle 11). Allerdings spielen auch hier wieder die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume eine Rolle. So erfolgte das Follow-up lediglich bei der PEPCAD I Studie wie bei unserer Studie nach ca. 3 Jahren, während die Patienten beider Registerstudien kürzer nachbeobachtet wurden (Tabelle 18).

Auch bezüglich der Infarktrate in der ISR Gruppe weist die Literatur teilweise niedrigere Werte als unser Register auf. Pastormerlo et al., Habara et al., DES-ISR, PEPCAD-DES und ISAR-DESIRE III präsentierten deutlich geringere Raten an Myokardinfarkten im Verlauf [76, 78-81]. Allerdings variierten auch hier wieder die Follow-up Zeiträume erheblich (von 6 Monaten bis 2 Jahre, Tabelle 18). Auch die Eingangsvoraussetzungen der Patienten waren insbesondere im Vergleich zu den randomisierten Studien in unserem Register wesentlich schlechter.

Im Gegensatz dazu waren die publizierten Infarktraten der ISR Gruppen im SeQuent™ Please World Wide Registry (in der Gruppe der DES-ISR) und in der RIBS V Studie mit unseren Ergebnissen vergleichbar [13, 74]. Die Patienten der RIBS V Studie wiesen zwar wesentlich bessere Eingangsvoraussetzungen auf als die Patienten sowohl unserer als auch der ISR Gruppe vom WWR. Der Follow-up Zeitraum war jedoch im WWR mit 9 Monaten am kürzesten (Tabelle 18).

Die Häufigkeit des Ereignisses Gefäßthrombose unterschied sich in unserer Studie nicht wesentlich zwischen ISR und *de novo* Gruppe (1,0% vs. 0,7%). Im Vergleich mit unseren Ergebnissen wurden in der Literatur tendenziell eher niedrigere Raten von Gefäßthrombosen publiziert [13, 78, 80-81, 96].

So traten im WWR von Wöhrle et al. nur in der ISR Gruppe eine geringe Anzahl von Gefäßthrombosen auf, in der *de novo* Gruppe trat gar kein Fall auf. Auch Pastormerlo et al. verzeichneten in ihrer Registerstudie innerhalb der *de novo* Läsionen und Restenosen keinen Fall von Gefäßthrombose.

Ebenso trat in den randomisierten Studien DES-ISR, Habara et al., PEPCAD-DES und PEPCAD I keine definitive Gefäßthrombose auf (Tabelle 18).

Die Studien RIBS V und ISAR-DESIRE III wiesen dagegen bezüglich der Raten an Gefäßthrombosen ähnliche Ergebnisse wie unser Register auf [74, 79].

Auch hier war wieder nur ein bedingter Literaturvergleich aufgrund der sehr unterschiedlichen Follow-up Zeiträume möglich.

Im Hinblick auf die Sterblichkeit zeigten sich in der Literatur keine einheitlichen Resultate (Tabelle 18). Betrachtet man den kardial verursachten Tod, stimmen unsere Ergebnisse annähernd mit denen der PEPCAD I Studie überein. In unserem Register starben in der Gruppe der *de novo* Läsionen etwa gleich viele Patienten an einer kardial bedingten Ursache wie in der Vergleichsstudie (0,2% vs. 0%).

Das WWR dagegen wies eine fast doppelt so hohe kardial bedingte Sterblichkeit der Patienten mit *de novo* Läsionen auf [13]. Pastormerlo et al. gaben in ihrer Registerstudie die Sterblichkeit aus kardialen Ursachen nur für alle Patienten an [81]. Diese war mehr als doppelt so hoch im Vergleich zu unseren Ergebnissen (2,8% vs. 1,2%).

Die kardial bedingte Sterblichkeit unserer ISR Gruppe war dagegen mit 2,4% vergleichsweise hoch. Die Raten in den ISR Gruppen anderer Studien waren deutlich niedriger [13, 74, 76, 78, 80].

Auch bezüglich der Gesamtsterberate unabhängig von der Ursache ergab sich in der Literatur kein homogenes Bild (Tabelle 18). In der *de novo* Gruppe unserer Studie und in der PEPCAD I Studie war die allgemeine Sterberate ähnlich (1,8% vs. 1,2%). Pastormerlo et al. gaben in ihrer Registerstudie wiederum nur die allgemeine Sterberate für alle Patienten an [81]. Verglichen mit unseren Ergebnissen und auch der restlichen Literatur war diese auffallend hoch.

In unserer ISR Gruppe starben insgesamt ähnlich viele Patienten wie in der RIBS V Studie [74]. In den randomisierten Studien DES-ISR, Habara et al., PEPCAD-DES und ISAR-DESIRE III waren dagegen die allgemeinen Sterberaten der Patienten mit ISR niedriger als in unserer Untersuchung [76, 78-80].

Einen Überblick über die Endpunkte Myokardinfarkt, Gefäßthrombose und (kardialer) Tod gibt Tabelle 18.

	Myokardinfarkt	Gefäßthrombose	Tod kardial	Tod allgemein
<b>Unser Register (3 Jahre)</b>				
De novo	1,8%	0,7%	0,2%	1,8%
ISR	3,7%	1,0%	2,4%	3,7%
<b>SQP WWR (9 Monate)</b>				
De novo	0,7%	0%	1,0%	-
ISR BMS	1,2%	0,1%	1,1%	
DES	3,2%	0,2%	0,7%	
<b>Pastormerlo (2 Jahre)</b>				
De novo	0%	0%	Gesamtrate	Gesamtrate
ISR	0,9%	0%	2,8%	8,2%
<b>PEPCAD I (3 Jahre)</b>				
De novo	1,3%	0%	0%	1,2%
<b>RIBS V (1 Jahr)</b>				
ISR	3,0%	1,0%	1,0%	4,0%
<b>DES-ISR (6 Monate)</b>				
ISR	0%	0%	0%	0%
<b>Habara (6 Monate)</b>				
ISR	0%	0%	0%	0%
<b>PEPCAD-DES (6 Monate)</b>				
ISR	0%	0% definitiv 1,4% möglich	1,4%	-
<b>ISAR-DESIRE III (1 Jahr)</b>				
ISR	2,1%	0,7%	-	2,2%

**Tabelle 18: Vergleich MI, Gefäßthrombose und (kardialer) Tod mit anderen Studien**

SQP WWR: SeQuant™ Please World Wide Registry; ISR: In-Stent-Restenose

Zusammenfassend gab es nur bezüglich des kardial bedingten Todes einen signifikanten Unterschied zwischen *de novo* und ISR Gruppe in unserem Register. Die Ereignisraten für Myokardinfarkt, Gefäßthrombose und allgemeinen Tod unterschieden sich nicht wesentlich zwischen beiden Gruppen. In der Literatur gibt es sowohl Studien mit geringeren als auch mit höheren bzw. ähnlichen Ereignisraten wie in unserer Untersuchung. Der Vergleich war auch hier wieder erschwert durch stark schwankende Follow-up Zeiträume. Die beschriebenen Registerstudien, die vom Studiendesign ähnlich aufgebaut waren wie unsere Studie, verglichen teilweise im Gegensatz zu unserem Register nicht ISR und *de novo* Gruppen miteinander, sondern trafen nur Aussagen für alle Patienten. Die randomisierten Studien waren aufgrund des Studiendesigns nur bedingt mit unserer Studie vergleichbar. Die Ereignisraten waren jedoch eindeutig zu ISR oder *de novo* Gruppen zuzuordnen. Somit wären auch hier Studien mit annähernd gleichen Follow-up Zeiträumen, Studiendesign und damit auch Eingangsvoraussetzungen nötig, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten und Bias zu vermeiden.

#### **5.2.3.4 Vergleich der läsionsspezifischen Charakteristika**

Bezüglich des Interventionsgefäßes gab es in unserem Register signifikante Unterschiede zwischen *de novo* und ISR Gruppe. Die LAD war in beiden Gruppen ungefähr gleich häufig betroffen, aber in RCA, Hauptstamm und Bypass wurde häufiger aufgrund einer ISR interveniert. Lediglich die CX wies mehr *de novo* Läsionen auf (Tabelle 15). Dies stimmt in etwa mit der zu vergleichenden Literatur überein. Auch in den Studien PEPCAD I und SeQuant™ Please World Wide Registry war die CX häufiger von *de novo* Läsionen betroffen [13, 66]. Im WWR von Wöhrle et al. traten in Bypass-Gefäßen ebenfalls öfter ISR (vor allem DES-ISR) als *de novo* Läsionen auf [13], auch bei den Patienten mit ISR der RIBS V Studie war der Anteil der Bypass-Läsionen ähnlich [74]. In den meisten anderen Studien war die Bypass-Läsion als Ausschlusskriterium definiert, sodass ein allgemeingültigerer Vergleich nicht möglich war.

Wie in der Literatur in zahlreichen Studien beschrieben, war auch in unserem Register insgesamt die LAD am häufigsten das Zielgefäß der DCB Intervention [13, 77-78, 80-81]. Jedoch existieren auch einige Studien, in denen die RCA das am häufigsten betroffene Koronargefäß war [74-76].

Verglichen mit anderen Studien war die Rate an Vordilatationen mit einem konventionellen Ballonkatheter in unserer Studie eher niedrig (88%). Die meisten Publikationen beschrieben eine Vordilatation der mit DCB behandelten Läsionen in 100% der Fälle [74, 76, 78, 80]. Lediglich die Studien ISAR-DESIRE III, Pastormerlo et al. und PEPCAD IV beschrieben weniger Vordilatationen in den DCB Gruppen als unser Register [77, 79, 81].

Unsere Studie betrachtete den Grad der Lumeneinengung des behandelten Koronargefäßes sowohl vor als auch nach DCB Intervention. Ein signifikanter Unterschied zwischen *de novo* und ISR Gruppe bestand nur für den Stenosegrad nach der Intervention. Die behandelten Restenosen unserer Patienten ließen sich durch die SeQuent™ Please DCB scheinbar weiter dilatieren als die *de novo* Läsionen (Tabelle 13). Im Vergleich zur vorhandenen Literatur waren die von uns betrachteten Zielgefäße sowohl in der *de novo* als auch in der ISR Gruppe vor Intervention hochgradiger stenosierte. Der Grad der Stenose nach Intervention war im Register von Pastormerlo et al. für die gesamte Patientenpopulation annähernd gleich zu unserem Ergebnis [81]. Die verbliebene Stenose unserer ISR Gruppe war jedoch deutlich geringer als in den meisten anderen Untersuchungen [74, 76, 78-80].

Einen Überblick über die läsionsspezifischen Charakteristika verschiedener Studien gibt Tabelle 19.

	Zielgefäß (%)	Vordilatation (%)	Grad der Stenose ( $\mu\pm\sigma$ in %)		
<b>Unser Register</b>					
De novo	LAD	44,1	88,3		
	CX	31,4			
	RCA	22,5			
	Bypass	1,1			
ISR	LAD	39,5	88,7		
	CX	23,0			
	RCA	33,8			
	Bypass	2,1			
<b>SQP WWR</b>					
De novo	LAD	42,1	-	-	
	CX	33,5			
	RCA	20,0			
	Bypass	4,4			
ISR	LAD	BMS	-	-	
		41,1			
		DES			
	CX	BMS			
		22,9			
		DES			
	RCA	BMS			
		20,8			
		DES			
	Bypass	BMS			
		32,0			
		DES			
		32,6			
		BMS			
		4,0			
		DES			
		8,8			
<b>Pastormerlo et al.</b>					
De novo + ISR	LAD	40,0	83,0	Vorher	-
	CX	30,0		Nachher	10,5 $\pm$ 8,0
	RCA	18,0			
	Bypass	6,0			
<b>ISAR-DESIRE III</b>					
ISR	LAD	34,0	81,0	Vorher	64,4 $\pm$ 16,8
	CX	31,0		Nachher	18,5 $\pm$ 8,3
	RCA	34,0			
	Bypass	AK			

<b>DES-ISR</b>					
ISR	<b>LAD</b>	64,0	100	<b>Vorher</b>	64,1±9,9
	<b>CX</b>	8,0		<b>Nachher</b>	25,7±7,2
	<b>RCA</b>	28,0			
	<b>Bypass</b>	-			
<b>Habara et al.</b>					
ISR	<b>LAD</b>	49,0	100	<b>Vorher</b>	65,6±11,2
	<b>CX</b>	18,0		<b>Nachher</b>	21,9±7,5
	<b>RCA</b>	32,0			
	<b>Bypass</b>	AK			

**Tabelle 19: Vergleich läsionsspezifischer Charakteristika mit anderen Studien**

SQP WWR: SeQuent™ Please World Wide Registry; LAD: linke Koronararterie; CX: Ramus circumflexus; RCA: rechte Koronararterie; AK: Ausschlusskriterium;  $\mu$ : Mittelwert;  $\sigma$ : Standardabweichung

### 5.2.3.5 Vergleich der Ballon-spezifischen Charakteristika

Zwischen der *de novo* und der ISR Gruppe unseres Registers gab es signifikante Unterschiede bezüglich der verwendeten medikamentenbeschichteten SeQuent™ Please Ballons. Die DCB zur Behandlung der Restenosen waren länger, hatten einen größeren Durchmesser und wurden mit höherem Druck im Gefäß insuffliert (Tabelle 13). Dies entspricht im Wesentlichen den Ergebnissen der Vergleichsliteratur [13, 66, 76-77, 80]. Im Vergleich zu unserer Studie waren die DCB-Länge und der DCB-Durchmesser in allen Studien ähnlich, nur die PEPCAD I Studie publizierte kürzere verwendete DCB in *de novo* Läsionen. Jedoch wurden diese Läsionen ausschließlich in schmalkalibrigen Gefäßen behandelt [66]. Hinsichtlich des Drucks bei der Insufflation im Gefäß variierten die Werte in der vorhandenen Literatur. Habara et al. und die PEPCAD IV Studie publizierten deutlich niedrigere Drücke für die In-Stent-Restenosen als unsere Untersuchung in der ISR Gruppe ergab [77, 80]. Dagegen waren in den Studien RIBS V und PEPCAD-DES höhere Drücke bei der Intervention der Restenosen nötig [74, 76].



### 5.3 Schlussfolgerung

Insgesamt war die Anwendung des SeQuent™ Please DCB sowohl bei *de novo* Läsionen als auch bei In-Stent-Restenosen sicher und effektiv. Die Patienten der *de novo* Gruppe benötigten weniger Revaskularisierungen (TLR und TLF) und starben seltener aufgrund einer kardialen Ursache. Somit erlitten sie weniger häufig ein MACE als die Patienten der ISR Gruppe. Allerdings war der Anteil der Patienten mit Hypercholesterinämie und terminaler Niereninsuffizienz in der ISR Gruppe deutlich höher als in der *de novo* Gruppe. Dies könnte per se ebenso zu einer höheren MACE Rate geführt haben wie das ohnehin erhöhte Restenoserisiko einer behandelten ISR. Bezüglich der Ereignisse Myokardinfarkt, Gefäßthrombose und allgemeiner Tod gab es zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede.

Unseren Ergebnissen zufolge kann die Behandlung mit SeQuent™ Please DCB sowohl für *de novo* Läsionen als auch für ISR empfohlen werden. Das klinische Outcome nach *de novo* Läsion war jedoch besser als nach ISR. Daher scheint dieses Therapieverfahren besonders für *de novo* Läsionen geeignet zu sein.

### 5.4 Limitationen des Registers

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive, nicht randomisierte Registerstudie. Das Studiendesign erlaubte es den Untersuchern, Patienten selektiv in die Studie aufzunehmen. Somit steigt aufgrund einer höheren Anzahl von unkomplizierten Läsionen die Wahrscheinlichkeit für Selektions-Bias.

Ein angiografisches Follow-up erfolgte nicht in allen Fällen, sondern nur bei klinischer Indikation. Somit könnten manche Effekte der DCB Therapie verborgen geblieben sein. Der Vergleich von Subgruppen kann nur der Hypothesengenerierung dienen und bedarf der weiteren Analyse in prospektiven randomisierten Studien.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK–Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2013. Available from: <http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>; [cited: 04.03.2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000147.*
2. Bundesamt, S., *Statistisches Jahrbuch:Todesursachenstatistik*, [www.destatis.de](http://www.destatis.de). 2012.
3. Jacobson, T.A., *Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management*. *Mayo Clin Proc*, 2013. 88(11): p. 1294-311.
4. Assmann, G., et al., *Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease*. *Circulation*, 1999. 100(18): p. 1930-8.
5. O'Donnell, C.J. and R. Elosua, [*Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study*]. *Rev Esp Cardiol*, 2008. 61(3): p. 299-310.
6. Berenson, G.S., et al., *Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study*. *N Engl J Med*, 1998. 338(23): p. 1650-6.
7. Libby, P., *Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy*. *N Engl J Med*, 2013. 368(21): p. 2004-13.
8. Santos-Gallego, C.G., B. Picatoste, and J.J. Badimon, *Pathophysiology of acute coronary syndrome*. *Curr Atheroscler Rep*, 2014. 16(4): p. 401.
9. Oh, J.S., *Inaugural- Dissertation; Intrakoronare Brachytherapie bei In-Stent Restenose: Ein retrospektiver Vergleich von zwei Strahlungstypen*, in *Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum*. 2006, Ruhr-Universität Bochum: Bochum.
10. Bundesamt, S., *Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10 In [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de). Abrufdatum:14.10.2014.* 2012.
11. Scheller, B., et al., *Long-term follow-up of a randomized study of primary stenting versus angioplasty in acute myocardial infarction*. *Am J Med*, 2001. 110(1): p. 1-6.
12. Scheller, B., et al., *Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter*. *N Engl J Med*, 2006. 355(20): p. 2113-24.
13. Wohrle, J., et al., *SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 60(18): p. 1733-8.
14. Gruntzig, A., *Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis*. *Lancet*, 1978. 1(8058): p. 263.
15. Serruys, P.W., et al., *A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group*. *N Engl J Med*, 1994. 331(8): p. 489-95.
16. Kastrati, A., et al., *Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial*. *JAMA*, 2005. 293(2): p. 165-71.
17. Bennett, M.R. and M. O'Sullivan, *Mechanisms of angioplasty and stent restenosis: implications for design of rational therapy*. *Pharmacol Ther*, 2001. 91(2): p. 149-66.
18. Farb, A., et al., *Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans*. *Circulation*, 2002. 105(25): p. 2974-80.

19. Scheller, P.D.B., *Habilitationschrift- Prävention und Therapie der Restenose durch Kurzzeitkontakt antiproliferativer Wirkstoffe mit der Koronararterienwand*, in *Klinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie, internistische Intensivmedizin)*. 2004, Fakultät 2 (Medizinische Fakultät - Klinische Medizin) der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar: Homburg/Saar, Deutschland.
20. Roubin, G.S., et al., *Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty*. *Circulation*, 1992. 85(3): p. 916-27.
21. Clever, Y.P., et al., *Influence of a paclitaxel coated balloon in combination with a bare metal stent on restenosis and endothelial function: comparison with a drug eluting stent and a bare metal stent*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014. 84(2): p. 323-31.
22. Fischman, D.L., et al., *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease*. *Stent Restenosis Study Investigators*. *N Engl J Med*, 1994. 331(8): p. 496-501.
23. Buuren, F.v., *25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland.*; <http://leitlinien.dgk.org/leitlinien/leistungsbericht/>. *Der Kardiologe*, 2010. 6(4): p. 502-508.
24. Harjai, K.J., et al., *Clinical outcomes following drug-eluting versus bare metal stent implantation for lesion subsets excluded from pivotal clinical trials: findings from the GHOST Study (Guthrie Health System Off-Label StenT Study)*. *J Interv Cardiol*, 2008. 21(4): p. 315-24.
25. Ozaki, Y., A.G. Violaris, and P.W. Serruys, *New stent technologies*. *Prog Cardiovasc Dis*, 1996. 39(2): p. 129-40.
26. Serruys, P.W., et al., *Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent*. *N Engl J Med*, 1991. 324(1): p. 13-7.
27. Regar, E., G. Sianos, and P.W. Serruys, *Stent development and local drug delivery*. *Br Med Bull*, 2001. 59: p. 227-48.
28. Morice, M.C., et al., *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization*. *N Engl J Med*, 2002. 346(23): p. 1773-80.
29. Moses, J.W., et al., *Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery*. *N Engl J Med*, 2003. 349(14): p. 1315-23.
30. Sousa, J.E., P.W. Serruys, and M.A. Costa, *New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part II*. *Circulation*, 2003. 107(18): p. 2383-9.
31. Gershlick, A., et al., *Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial*. *Circulation*, 2004. 109(4): p. 487-93.
32. Farb, A., et al., *Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent*. *Circulation*, 2001. 104(4): p. 473-9.
33. Kataoka, T., et al., *7-hexanoyltaxol-eluting stent for prevention of neointimal growth: an intravascular ultrasound analysis from the Study to COmpare REstenosis rate between QueST and QuaDS-QP2 (SCORE)*. *Circulation*, 2002. 106(14): p. 1788-93.
34. Virmani, R., et al., *Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious?* *Circulation*, 2004. 109(6): p. 701-5.
35. Waksman, R., et al., *Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis*. *Circulation*, 2000. 101(18): p. 2165-71.
36. Kuntz, R.E. and D.S. Baim, *Prevention of coronary restenosis : the evolving evidence base for radiation therapy*. *Circulation*, 2000. 101(18): p. 2130-3.
37. Costa, M.A., et al., *Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy*. *Circulation*, 1999. 100(8): p. 789-92.
38. Waksman, R., *Late thrombosis after radiation. Sitting on a time bomb*. *Circulation*, 1999. 100(8): p. 780-2.
39. Scheller, B., et al., *Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis*. *Circulation*, 2004. 110(7): p. 810-4.

40. Speck, U., B. Scheller, and B. Hamm, *Drug-coated balloons for restenosis prophylaxis*. *Rofo*, 2014. 186(4): p. 348-58.
41. Scheller, B., et al., *Contrast media as carriers for local drug delivery. Successful inhibition of neointimal proliferation in the porcine coronary stent model*. *Eur Heart J*, 2003. 24(15): p. 1462-7.
42. Scheller, B., et al., *Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter*. *Clin Res Cardiol*, 2008. 97(10): p. 773-81.
43. Groha, P., et al., *[New ESH/ESC guidelines on arterial hypertension : what is new and what indications remain for renal denervation?]*. *Herz*, 2014. 39(8): p. 952-6.
44. Mathes, P. and J. Thiery, *[The role of lipid metabolism in the prevention of coronary heart disease]*. *Z Kardiol*, 2005. 94 Suppl 3: p. III/43-55.
45. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2- Diabetes- Langfassung 1.Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert November 2014. Available from: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; [cited: 03.03.2015]; DOI: 10.6101/AZQ/000213*.
46. Levey, A.S., et al., *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. *Ann Intern Med*, 2003. 139(2): p. 137-47.
47. Van de Werf, F., et al., *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*, 2008. 29(23): p. 2909-45.
48. Sami, S. and J.T. Willerson, *Contemporary treatment of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction (part 2)*. *Tex Heart Inst J*, 2010. 37(3): p. 262-75.
49. H.-J.Trappe, *Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie(DGK) -Herz-und Kreislaufforschung-Kommission für Klinische Kardiologie: Leitlinien zur Ergometrie;Z Kardiol 89:821–837 (2000)© Steinkopff Verlag 2000, available from: www.dgkardiol.de; [cited 05.03.2015]. 2000*.
50. Gould, K.L., *Quantification of coronary artery stenosis in vivo*. *Circ Res*, 1985. 57(3): p. 341-53.
51. Fath-Ordoubadi, F., et al., *Significance of the Thrombolysis in Myocardial Infarction scoring system in assessing infarct-related artery reperfusion and mortality rates after acute myocardial infarction*. *Am Heart J*, 1997. 134(1): p. 62-8.
52. C.W.Hamm, *Leitlinie Diagnostische Herzkatheteruntersuchung-Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie;Clin Res Cardiol 97:475–512 (2008),[cited:06.03.2015],DOI 10.1007/s00392-008-0686-1*.
53. B.Braun. 2015: <http://www.bbraun.de>.
54. Cutlip, D.E., et al., *Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions*. *Circulation*, 2007. 115(17): p. 2344-51.
55. Thygesen, K., et al., *Universal definition of myocardial infarction*. *Circulation*, 2007. 116(22): p. 2634-53.
56. Sterne, J.A. and G. Davey Smith, *Sifting the evidence-what's wrong with significance tests?* *BMJ*, 2001. 322(7280): p. 226-31.
57. Stein, P., *Einführung in die Analyse mit Kovarianzstrukturmodellen; www.uni-due.de/imperia/md/content/soziologie/stein/kovarianzstrukturmodelle.pdf [cited:03.04.2015]. 2007*.
58. Ioannidis, J.P., *Why most published research findings are false*. *PLoS Med*, 2005. 2(8): p. e124.
59. Cox, D.R., *Statistical significance tests*. *Br J Clin Pharmacol*, 1982. 14(3): p. 325-31.
60. A.Ziegler, *Überlebenszeitanalyse:Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode– Artikel Nr. 15 der Statistik-Serie in der DMW – Dtsch Med Wochenschr 2007;132: e36–e38, DOI 10.1055/s-2007-959038 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·ISSN 0012-0472*.

61. A.Ziegler, *Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test– Artikel Nr. 16 der Statistik-Serie in der DMW- Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:e39–41 · DOI 10.1055/s-2007-959040 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·ISSN 0012-0472.
62. Xu, B., et al., *A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial.* JACC Cardiovasc Interv, 2014. 7(2): p. 204-11.
63. Kolh, P. and S. Windecker, *ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014.* Eur Heart J, 2014. 35(46): p. 3235-6.
64. Scheller, B., *Opportunities and limitations of drug-coated balloons in interventional therapies.* Herz, 2011. 36(3): p. 232-9.
65. Latib, A., et al., *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, 2012. 60(24): p. 2473-80.
66. Unverdorben, M., et al., *Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter.* Clin Res Cardiol, 2010. 99(3): p. 165-74.
67. Kleber, F.X., et al., *Drug-coated balloons for treatment of coronary artery disease: updated recommendations from a consensus group.* Clin Res Cardiol, 2013. 102(11): p. 785-97.
68. Singh, M., et al., *Clinical and angiographic predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention: insights from the Prevention of Restenosis With Tranilast and Its Outcomes (PRESTO) trial.* Circulation, 2004. 109(22): p. 2727-31.
69. Glaser, R., et al., *Effect of gender on prognosis following percutaneous coronary intervention for stable angina pectoris and acute coronary syndromes.* Am J Cardiol, 2006. 98(11): p. 1446-50.
70. Kovacic, J.C., et al., *Female gender and mortality after percutaneous coronary intervention: results from a large registry.* Catheter Cardiovasc Interv, 2012. 80(4): p. 514-21.
71. Shammas, N.W., et al., *Sex differences in long-term outcomes of coronary patients treated with drug-eluting stents at a tertiary medical center.* Vasc Health Risk Manag, 2014. 10: p. 563-7.
72. Lee, J.Y., et al., *Incidence, predictors, treatment, and long-term prognosis of patients with restenosis after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol, 2011. 57(12): p. 1349-58.
73. Park, C.B. and H.K. Park, *Identification of independent risk factors for restenosis following bare-metal stent implantation: Role of bare-metal stents in the era of drug-eluting stents.* Exp Ther Med, 2013. 6(3): p. 840-846.
74. Alfonso, F., et al., *A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent).* J Am Coll Cardiol, 2014. 63(14): p. 1378-86.
75. Wohrle, J., et al., *Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease.* Heart, 2011. 97(16): p. 1338-42.
76. Rittger, H., et al., *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, 2012. 59(15): p. 1377-82.
77. Ali, R.M., et al., *Paclitaxel-eluting balloon angioplasty and cobalt-chromium stents versus conventional angioplasty and paclitaxel-eluting stents in the treatment of native coronary artery stenoses in patients with diabetes mellitus.* EuroIntervention, 2011. 7 Suppl K: p. K83-92.
78. Habara, S., et al., *Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis.* JACC Cardiovasc Interv, 2011. 4(2): p. 149-54.

79. Byrne, R.A., et al., *Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial*. *Lancet*, 2013. 381(9865): p. 461-7.
80. Habara, S., et al., *A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis*. *Am Heart J*, 2013. 166(3): p. 527-33.
81. Pastormerlo, L.E., et al., *Drug eluting balloon: a multipurpose tool for coronary revascularization with optimal long-term follow-up results*. *J Interv Cardiol*, 2014. 27(6): p. 574-9.
82. Kip, K.E., et al., *The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(7): p. 701-7.
83. Wohrle, J., *Drug-coated balloons for coronary and peripheral interventional procedures*. *Curr Cardiol Rep*, 2012. 14(5): p. 635-41.
84. Lupi, A., et al., *Drug eluting balloon versus drug eluting stent in percutaneous coronary interventions: insights from a meta-analysis of 1462 patients*. *Int J Cardiol*, 2013. 168(5): p. 4608-16.
85. Tanimoto, S., et al., *Two-year clinical outcome after coronary stenting of small vessels using 2.25-mm sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: insight into the RESEARCH and T-SEARCH registries*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007. 69(1): p. 94-103.
86. Mathey, D.G., et al., *Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial*. *EuroIntervention*, 2011. 7 Suppl K: p. K61-5.
87. Poss, J., et al., *Hotlines and clinical trial updates presented at the German Cardiac Society Meeting 2010: FAIR-HF, CIPAMI, LIPSIA-NSTEMI, Handheld-BNP, PEPCAD III, remote ischaemic conditioning, CERTIFY, PreSCD-II, German Myocardial Infarction Registry, DiaRegis*. *Clin Res Cardiol*, 2010. 99(7): p. 411-7.
88. Koh, T., *Drug-eluting balloon in acute myocardial infarction (DEBAMI) trial. Paper presented at: EuroPCR; May 18, 2011; Paris, France*.
89. Loh, J.P. and R. Waksman, *Paclitaxel drug-coated balloons: a review of current status and emerging applications in native coronary artery de novo lesions*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012. 5(10): p. 1001-12.
90. Bondesson, P., et al., *Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry*. *EuroIntervention*, 2012. 8(4): p. 444-9.
91. Frohlich, G.M., et al., *Drug eluting balloons for de novo coronary lesions - a systematic review and meta-analysis*. *BMC Med*, 2013. 11: p. 123.
92. Basavarajaiah, S., et al., *Drug-eluting balloon in the treatment of in-stent restenosis and diffuse coronary artery disease: real-world experience from our registry*. *J Interv Cardiol*, 2014. 27(4): p. 348-55.
93. Vos, N.S., et al., *Safety and feasibility of a PAclitaxel-eluting balloon angioplasty in Primary Percutaneous coronary intervention in Amsterdam (PAPPA): one-year clinical outcome of a pilot study*. *EuroIntervention*, 2014. 10(5): p. 584-90.
94. Belkacemi, A., et al., *First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 59(25): p. 2327-37.
95. Waksman, R., et al., *Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial*. *EuroIntervention*, 2013. 9(5): p. 613-9.
96. Unverdorben, M., et al., *Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter in the PEPCAD I study: are lesions clinically stable from 12 to 36 months?* *EuroIntervention*, 2013. 9(5): p. 620-8.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
BMS	Bare Metal Stent
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CAD	Coronary Artery Disease
CK-MB	Creatinkinase vom Myokardtyp
CTO	Chronic Total Occlusion, chronischer Koronararterienverschluss
CX	Ramus circumflexus
DCB	Drug Coated Balloon
DEB	Drug Eluting Balloon
DES	Drug Eluting Stent
DTAH	Duale Thrombozytenaggregationshemmung
EKG	Elektrokardiogramm
EPC	Endothelial Progenitor Cell Capturing Stent
HbA <sub>1c</sub>	Glykohämoglobin, Parameter zur Blutglukose-Bestimmung im Langzeitverlauf
HDL	High Density Lipoprotein
ISR	In-Stent-Restenose
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left Anterior Descending, Ramus interventricularis anterior
LDL	Low Density Lipoprotein
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MI	Myokardinfarkt



NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OGTT	oraler Glukose-Toleranz-Test
PCB	Paclitaxel-Coated Balloon
QCA	Quantitative Coronary Angiography
RCA	Right Coronary Artery, Rechte Koronararterie
RD	Ramus diagonalis
RIA	Ramus interventricularis anterior
RIP	Ramus interventricularis posterior
RMS	Ramus marginalis sinister
RPLD	Ramus posterolateralis dexter
RSP	Ramus septalis posterior
SES	Sirolimus-Eluting Stent
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
SVG	Saphenous Vein Graft, Bypass der Vena saphena
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction, Klassifikation zur Beurteilung der Koronardurchblutung
TLF	Target Lesion Failure
TLR	Target Lesion Revascularization
TVF	Target Vessel Failure
TVR	Target Vessel Revascularization
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
WWR	SeQuent™ Please World Wide Registry

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basisdaten Anamnese und kardiale Risikofaktoren.....	17
Tabelle 2: Kardiovaskuläre und interventionelle Charakteristika .....	18
Tabelle 3: Follow- up der Patienten .....	19
Tabelle 4: TIMI- Einteilung der Flussgrade (nach [51] [52]) .....	24
Tabelle 5: Definition des Endpunktes Tod.....	27
Tabelle 6: Myokardinfarkt Klassifikation und Diagnosekriterien .....	28
Tabelle 7: Erneute Revaskularisierung .....	29
Tabelle 8: Stent-Thrombose Zeitintervalle.....	30
Tabelle 9: Definitive, wahrscheinliche und mögliche Stent-Thrombose.....	31
Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichung gesamte Patientenpopulation .....	34
Tabelle 11: Risikofaktoren und kardiovaskuläre Charakteristika aller Patienten .....	35
Tabelle 12: Interventionelle Charakteristika gesamte Patientenpopulation .....	36
Tabelle 13: Charakteristika SeQuent™ Please DCB de novo vs. ISR .....	39
Tabelle 14: Risikofaktoren u. kardiovaskuläre Charakteristika für de novo vs. ISR .....	40
Tabelle 15: Interventionelle Charakteristika de novo Stenosen vs. ISR .....	42
Tabelle 16: Vergleich Patientengruppen verschiedener Studien.....	53
Tabelle 17: Vergleich MACE und TLR mit anderen Studien.....	64
Tabelle 18: Vergleich MI, Gefäßthrombose und (kardialer) Tod mit anderen Studien .....	68
Tabelle 19: Vergleich läsionsspezifischer Charakteristika mit anderen Studien .....	72

### 7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ausgeglichener koronarer Versorgungstyp [nach <a href="http://www.herzstiftung.de">www.herzstiftung.de</a> ].....	23
Abbildung 2: Ereignisrate gesamte Patientenpopulation .....	37
Abbildung 3: Signifikant unterschiedlich vorhandene Risikofaktoren de novo vs. ISR .....	41
Abbildung 4: Ereignisrate de novo vs. ISR .....	44
Abbildung 5: Freiheit von MACE de novo vs. ISR .....	45
Abbildung 6: Freiheit von Target Lesion Failure TLF de novo vs. ISR .....	46
Abbildung 7: Freiheit von Tod de novo vs. ISR .....	46
Abbildung 8: Freiheit von Target Lesion Revascularization TLR de novo vs. ISR.....	47
Abbildung 9: Freiheit von Myokardinfarkt MI de novo vs. ISR.....	47

## **7.4 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Bruno Scheller für die Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas und die sehr gute Betreuung während der gesamten Arbeit.

Außerdem danke ich der medizinisch-technischen Assistentin Frau Bianca Rastoul und der Study Nurse Frau Martina Dörzapf für die Unterstützung und Einführung in die Datenerhebung.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinen Eltern und Großeltern für den bedingungslosen Rückhalt und die ständige Motivation bedanken.

Ich danke besonders meinem Freund Ismail für seine wertvolle Unterstützung und konstruktive Kritik während der gesamten Zeit.

Vielen Dank auch an meine Freunde für das Korrekturlesen der Arbeit.

## **7.5 Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderer Personen) in Anspruch genommen.

Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides Statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Homburg, den 01.03.2016

Saskia Zavettori

## **7.6 Lebenslauf**

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version nicht veröffentlicht.