

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor der Klinik: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Vergleichende Analyse zweier Medikament-freisetzender-Ballons bei der
Behandlung der Koronaren Herzkrankheit**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Eva Liebsch

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Malte Kelm

Zweitgutachter: Prof. Dr. Frank Pillekamp

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet

Publikation

„SeQuent Please vs. Pantera Lux drug coated balloon angioplasty in real life: Results from the Düsseldorf DCB registry“

Athena Assadi-Schmidt¹, Annemarie Mohring¹, Eva Liebsch¹, Lisa Dannenberg¹, Alina Achilles¹, Martin Pöhl¹, Shazia Afzal¹, Verena Veulemans¹, Patrick Horn¹, Roberto Sansone¹, Florian Bönner¹, Bodo Levkau², Malte Kelm¹, Tobias Zeus¹, Amin Polzin¹

¹Division of Cardiology, Pulmonology, and Vascular Medicine, Heinrich Heine University Medical Center Dusseldorf, Dusseldorf, Germany

²Institute of Pathophysiology, West German Heart and Vascular Center, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

International Journal of Cardiology, 15. März 2017, Volume 231, Pages 68–72

Zusammenfassung

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) führt die weltweite Todesursachenstatistik an. Der Medikament-freisetze-Ballon (*Drug eluting balloon*, DEB) hat sich im vergangenen Jahrzehnt zu einem Standardwerkzeug bei der interventionellen Behandlung der KHK entwickelt. DEBs sind mit dem antiproliferativ wirksamen Medikament Paclitaxel beschichtet. Es handelt sich um ein 3-Komponentensystem aus Trägerballon, Trägersubstanz und Medikamentenbeschichtung. Es sind mehrere DEBs verschiedener Hersteller zugelassen und klinisch erprobt, die sich in ihrem Aufbau unterscheiden. Gegenstand dieser Arbeit war eine vergleichende, retrospektive Analyse zwei verschiedener DEBs (SeQuent® Please vs. Pantera Lux). Es wurden anamnestische, demographische und klinische Daten aus der Dokumentation aller Patienten erhoben, die zwischen 2009 und 2012 am Universitätsklinikum Düsseldorf mit einem der beiden DEBs behandelt wurden.

Fragestellung: Zeigen beide DEBs im Akut- und Langzeitverlauf gleichwertige Ergebnisse in Bezug auf definierte klinische (*Major adverse cardiac event*, MACE) und angiographische Endpunkte?

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lassen sich folgende Kernaussagen ableiten:

1. Hinsichtlich des Akutverlaufs, gemessen am Anteil periinterventionell aufgetretener MACEs, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem SeQuent® Please Ballon (1,5%) und dem Pantera Lux Ballon (1,6%).
2. Der SeQuent® Please Ballon (29,9%) zeigte gegenüber dem Pantera Lux Ballon (25,5%) hinsichtlich des Langzeitverlaufs, gemessen am Anteil aufgetretener MACEs im Follow-up, ein schlechteres Ergebnis, welches jedoch kein Signifikanzniveau erreicht.
3. Der Vergleich der beiden DEBs anhand der mittleren MACE-freien Überlebenszeit nach Kaplan-Meier zeigte ein signifikant schlechteres Abschneiden des SeQuent® Please Ballons (12,4 Monate) gegenüber dem Pantera Lux Ballon (18,9 Monate).

Unterschiede zwischen beiden DEBs hinsichtlich Aufbau und Zusammensetzung können als eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse diskutiert werden. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Kollektiven hinsichtlich prozeduraler Faktoren (Ballonlänge, Inflationszeit, Anzahl verwendeter Ballons) sind dabei unbedingt zu berücksichtigen.

Diese Arbeit zeigt anhand eines großen *all comers*-Kollektivs, das den klinischen Alltag in seiner Komplexität sehr gut abbildet, die Anwendbarkeit und Effektivität der beiden DEBs (SeQuent® Please und Pantera Lux) bei der interventionellen Behandlung der KHK.

In zukünftigen Studien gilt es sowohl die Rolle der einzelnen Komponenten aus denen sich der DEB zusammensetzt, insbesondere die der Trägersubstanz, als auch die Bedeutung prozeduraler Faktoren genauer zu untersuchen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Koronare Herzkrankheit.....	1
1.2	Die interventionelle Kardiologie und ihre Werkzeuge	3
1.3	Die Entwicklung des DEB.....	5
1.3.1	Paclitaxel.....	5
1.3.2	Trägersubstanz	6
1.3.3	Der erste DEB	7
1.4	Der Einsatz des DEB	8
1.4.1	Der DEB zur interventionellen Behandlung von In-Stent-Restenosen.....	8
1.4.2	Der DEB zur interventionellen Behandlung von small vessel disease.....	9
1.4.3	Der DEB zur interventionellen Behandlung des chronischen Gefäßverschlusses 10	
1.4.4	Der DEB zur interventionellen Behandlung von de-novo-Läsionen	10
1.4.5	Der DEB zur interventionellen Behandlung von Bifurkationsstenosen	11
1.5	Ziele der Arbeit.....	12
1.5.1	Wissenschaftliche Fragestellung.....	12
1.5.2	Hypothese.....	12
2	Material und Methoden	13
2.1	Material.....	13
2.1.1	SeQuent® Please.....	13
2.1.2	Pantera Lux	14
2.1.3	Die Perkutane Koronarintervention.....	15
2.2	Methoden	16
2.2.1	Studiendesign und Einschlusskriterien	16
2.2.2	Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	17
2.2.3	Periinterventionelle Komplikationen.....	25
2.2.4	Follow-up.....	26
2.2.5	Definition der primären und sekundären Endpunkte.....	28
2.2.6	Allgemeiner und Spezieller Teil.....	28

2.2.7	Statistische Auswertung und verwendete Programme.....	28
3	Ergebnisse.....	30
3.1	Allgemeiner Teil.....	30
3.1.1	Charakteristika des Patientenkollektivs und der Intervention.....	30
3.1.2	Periinterventionelle Komplikationen.....	43
3.1.3	Follow-up.....	45
3.1.4	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier.....	48
3.2	Spezieller Teil.....	51
3.2.1	Charakteristika des ISR-Kollektivs und der Intervention.....	51
3.2.2	Periinterventionelle Komplikationen im ISR-Kollektiv.....	62
3.2.3	Follow-up des ISR-Kollektivs.....	63
3.2.4	Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das ISR-Kollektiv.....	66
4	Diskussion.....	69
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	69
4.2	Diskussion der Methoden.....	70
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	73
4.4	Diskussion der Ergebnisse des SeQuent® Please.....	78
4.5	Diskussion der Ergebnisse des Pantera Lux.....	81
5	Schlussfolgerung.....	83
6	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	85

Abkürzungen

ACB	Aortokoronare Bypassoperation	PTCA	Perkutane transluminare
ACS	Akutes Koronarsyndrom		Koronarangioplastie
atm	physikalische Atmosphäre	RCA	Right coronary artery
BMS	Bare metal stent	RCX	Ramus circumflexus
BTHC	Butyryl-tri-hexylcitrat	RIVA	Ramus interventricularis
CCS	Canadian cardiovascular society		anterior
cm	Centimeter	RIVP	Ramus interventricularis
CPR	Kardiopulmonale Reanimation		posterior
CTO	Chronic total occlusion	RPLD	Ramus posterolateralis
DES	Drug eluting stent		dexter
EKG	Elektrokardiogramm	sek	Sekunde
ESC	European Society of Cardiology	SPSS	Statistical Package of the
ESH	European Society of		social sciences
	Hypertension	STEMI	ST-Hebungsinfarkt
HST	Hauptstamm	TAH	Thrombozytenaggrega-
ISR	In-Stent-Restenose		tionshemmung
KHK	Koronare Herzkrankheit	TIMI	Thrombolysis in Myocardial
LLL	Late lumen loss		Infarction
LVF	Linksventrikuläre Pumpfunktion	TLR	Target lesion neovascular-
MACE	Major adverse cardiac event		sation
mm	Millimeter	TVR	Target vessel revasculari-
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt		sation
NYHA	New York Heart Association	WHO	World Health Organization
PCI	Perkutane Koronarintervention		

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der beschichteten Ballonoberfläche	6
Abb. 2: Drug eluting balloon	7
Abb. 3: Kardiovaskuläres Risikoprofil	31
Abb. 4: Anzahl betroffener Gefäße	34
Abb. 5: Linksventrikuläre Pumpfunktion	34
Abb. 6: Zielgefäß	36
Abb. 7: Indikation	37
Abb. 8: Periinterventionelle Komplikationen	44
Abb. 9: Primäre Endpunkte	46
Abb. 10: Sekundäre Endpunkte	48
Abb. 11: Kumulatives MACE-freies Überleben nach Kaplan-Meier	49
Abb. 12: Kardiovaskuläres Risikoprofil des ISR-Kollektivs	52
Abb. 13: Anzahl betroffener Gefäße im ISR-Kollektiv	54
Abb. 14: Linksventrikuläre Pumpfunktion des ISR-Kollektivs	54
Abb. 15: Zielgefäß im ISR-Kollektiv	56
Abb. 16: Periinterventionelle Komplikationen des ISR-Kollektivs	62
Abb. 17: Primäre Endpunkte des ISR-Kollektivs	64
Abb. 18: Sekundäre Endpunkte des ISR-Kollektivs	66
Abb. 19: Kumulatives MACE-freies Überleben nach Kaplan-Meier im ISR-Kollektiv	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aufbau und Zusammensetzung	15
Tabelle 2: TIMI-Klassifikation	16
Tabelle 3: Basisdaten	17
Tabelle 4: NYHA-Klassifikation	20
Tabelle 5: CCS-Klassifikation	20
Tabelle 6: Linksventrikuläre Pumpfunktion	21
Tabelle 7: Kardiovaskuläres Risikoprofil, kardiale Beschwerden und Schweregrad der koronaren Herzerkrankung	22
Tabelle 8: Periinterventionelle Daten und Größen	23
Tabelle 9: Thrombozytenaggregationshemmung	25
Tabelle 10: Periinterventionelle Komplikationen	26

Tabelle 11: Follow-up	27
Tabelle 12: Endpunkte	28
Tabelle 13: Alters- und Geschlechterverteilung	30
Tabelle 14: Auswertung des kardiovaskulären Risikoprofils	32
Tabelle 15: Klinisches Beschwerdebild und Schweregrad der koronaren Herzerkrankung ..	35
Tabelle 16: Zielgefäß und Indikation der DEB-Intervention.....	38
Tabelle 17: Auswertung interventionsbezogener Daten	40
Tabelle 18: Intervention	41
Tabelle 19: Dauer der Thrombozytenaggregationshemmung	42
Tabelle 20: Medikamente zur Thrombozytenaggregationshemmung.....	43
Tabelle 21: Auswertung periinterventioneller Komplikationen	45
Tabelle 22: Auswertung des Follow-up	47
Tabelle 23: Sekundäre Endpunkte.....	48
Tabelle 24: MACE-freie Überlebenszeit	50
Tabelle 25: Alters- und Geschlechterverteilung des ISR-Kollektivs	51
Tabelle 26: Auswertung des kardiovaskulären Risikoprofils des ISR-Kollektivs	53
Tabelle 27: Klinisches Beschwerdebild und Schweregrad der Koronaren Herzerkrankung des ISR-Kollektivs	55
Tabelle 28: Zielgefäß und Indikation der DEB-Intervention im ISR-Kollektiv.....	57
Tabelle 29: Auswertung interventionsbezogener Daten des ISR-Kollektivs.....	59
Tabelle 30: Intervention im ISR-Kollektiv	60
Tabelle 31: Dauer der Thrombozytenaggregationshemmung im ISR-Kollektiv	60
Tabelle 32: Medikamente zur Thrombozytenaggregationshemmung im ISR-Kollektiv.....	61
Tabelle 33: Auswertung periinterventioneller Komplikationen des ISR-Kollektivs.....	63
Tabelle 34: Auswertung des Follow-up des ISR-Kollektivs	65
Tabelle 35: Sekundäre Endpunkte des ISR-Kollektivs	66
Tabelle 36: MACE-freie Überlebenszeit des ISR-Kollektivs	68

1 Einleitung

1.1 Die Koronare Herzkrankheit

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) stellt die Manifestation der Atherosklerose in den Koronararterien dar¹. Atherosklerotisch bedingte Stenosen in den Koronararterien verursachen eine Koronarinsuffizienz, die sich als Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Herzmuskel äußert². Es resultiert eine Ischämie des Myokards, die verschiedene klinische Manifestationsformen hat: Angina Pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Herztod³.

Atherosklerotisch bedingte Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind führend in der weltweiten Todesursachenstatistik⁴. Die *World Health Organisation* (WHO) berichtet, dass im Jahr 2012 weltweit 17,5 Millionen Menschen an einer kardiovaskulären Erkrankung verstorben sind⁵. Somit sind kardiovaskuläre Erkrankungen derzeit für 31% aller Todesfälle verantwortlich. Die WHO sagt außerdem voraus, dass ab dem Jahr 2030 mehr als 23 Millionen Menschen jährlich an einer kardiovaskulären Erkrankung versterben werden. Hierbei stellt die KHK die herausragende Entität dar⁵.

In Deutschland zählt die KHK zu den Volkskrankheiten und führt die Todesursachenstatistik im Jahr 2010 mit 16,5% aller registrierten Todesfälle an⁶. Die Lebenszeitprävalenz bei 40-79-Jährigen beträgt 9,3% für die KHK und 4,7% für den Myokardinfarkt⁷. In epidemiologischen Untersuchungen fällt auf, dass die Letalität des akuten Myokardinfarkts immer noch sehr hoch ist: 33,3% für Frauen und 28,5% für Männer im Alter von 55 bis 59 Jahren⁸.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind verantwortlich für einen erheblichen Teil der Kosten im Gesundheitswesen. Laut Berechnungen der *European Cardiovascular Disease Statistics* aus dem Jahr 2012 belaufen sich die Kosten, die durch kardiovaskuläre Erkrankungen in Europa jährlich verursacht werden, auf 196 Milliarden Euro⁶. Dabei entstehen allein durch die KHK im deutschen Gesundheitswesen jährlich Kosten in Höhe von über 5 Milliarden Euro. Das bedeutet Ausgaben in Höhe von 66.000 Euro pro Kopf und pro Jahr⁶.

Angesichts epidemiologischer Daten im Hinblick auf Morbidität und Mortalität wird der große medizinische, ökonomische und auch gesellschaftliche Stellenwert der KHK deutlich.

Für das Auftreten und auch für den Verlauf der KHK ist eine große Zahl von kardiovaskulären Risikofaktoren verantwortlich⁹. Hierzu zählen arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Diabetes Mellitus, Nikotinabusus, Adipositas und genetische Faktoren⁵. Die hohe Prävalenz der KHK kann auf die Zunahme dieser Risikofaktoren zurückgeführt werden^{10,6}.

Die mit zunehmendem Lebensalter ansteigende Inzidenz der KHK erhält vor dem Hintergrund des demographischen Wandels der Gesellschaft eine besondere Bedeutung⁷. Es wird deutlich, dass nicht nur die Prävention durch Reduktion von Risikofaktoren, sondern auch die Optimierung der Therapieoptionen zur Behandlung der KHK in der Zukunft eine große Rolle spielen werden.

Um der KHK effektiv begegnen zu können, hat sich ein multimodales Therapiekonzept entwickelt. Dieses besteht aus drei Säulen: positive Beeinflussung von Risiko- und Lifestylefaktoren, konsequente medikamentöse Therapie und Revaskularisation^{5,11}. Die Revaskularisation kann, abhängig vom Schweregrad und der Lokalisation der Erkrankung, sowohl interventionell als auch chirurgisch erfolgen¹².

Mit der Durchführung der weltweit ersten Perkutanen transluminaren Koronarangioplastie (PTCA) durch Andreas Grüntzig im Jahr 1977 wurde die interventionelle Kardiologie gegründet¹³. Heute ist die Revaskularisation von Koronarstenosen mittels Perkutaner Koronarintervention (PCI) eine weit verbreitete Methode. In Deutschland wurden im Jahr 2011 mehr als 740.000 Herzkatheteruntersuchungen und mehr als 295.000 PCIs durchgeführt¹⁴. Die große Anzahl durchgeführter Herzkatheteruntersuchungen und -Interventionen verdeutlicht den zentralen Stellenwert der interventionellen Therapie.

Die Indikationsstellung hat sich in den letzten Jahren erheblich erweitert¹². Durch erhöhte Sicherheitsstandards können immer häufiger auch multimorbide Patienten hohen Lebensalters interventionell behandelt werden^{15,16}. Außerdem können durch die Erweiterung der technischen Möglichkeiten mittlerweile auch komplexe Stenosen und anatomisch schwer zugängliche Gefäße erreicht und mit hoher Erfolgsrate interveniert werden¹⁷.

1.2 Die interventionelle Kardiologie und ihre Werkzeuge

Um Koronarstenosen effektiv behandeln zu können, stehen in der interventionellen Kardiologie unterschiedliche Werkzeuge zur Verfügung. Hier sind historisch gesehen drei Meilensteine zu nennen: 1. Die Ballonangioplastie 2. Die Einführung koronarer Stent-Systeme – *Bare metal stent* (BMS) 3. Die Einführung Medikament-freisetzender Stent-Systeme – *Drug eluting stent* (DES).

Mit der Einführung der Ballonangioplastie bot sich erstmals interventionell die Möglichkeit stenosierte Koronargefäße aufzudehnen und sogar verschlossene Gefäße wiederzueröffnen, um so die myokardiale Perfusion wiederherzustellen^{13,18}. Problematisch bei der alleinigen Ballonangioplastie ist jedoch das Risiko schwerer Dissektionen in der Gefäßwand, die zum akuten Gefäßverschluss führen können¹⁹. Ein weiteres wesentliches Problem sind elastische Rückstellkräfte der Gefäßwand (*elastic recoil*), die unmittelbar nach der Ballonangioplastie die aufgedehnte Gefäßwand wieder zurückspringen lassen²⁰. So entsteht innerhalb der ersten Minuten nach Dilatation bereits wieder ein Lumenverlust²¹. Außerdem kann es durch gewebliche Umbauprozesse zur Abnahme des Außendurchmessers kommen (*vaskuläres remodeling*)²². Daher kommt es nach alleiniger Ballonangioplastie in 30-50% der Fälle zur Restenose^{23,24,25}.

Durch die Implantation koronarer Stents können angiographisch bessere und klinisch langfristige Ergebnisse erzielt werden^{26,27}. Die Implantation koronarer Stents blockiert die elastischen Rückstellkräfte des Gefäßes und verhindert die Abnahme des Außendurchmessers durch *vaskuläres remodeling*²⁸. So kann ein glattbegrenztes und größeres Gefäßlumen gewährleistet werden²⁹. Dissektionen in der Gefäßwand können durch eine Stentimplantation angelegt werden³⁰. Der Stent kann direkt als erste Interventionsmaßnahme (*primäres Stenting*) oder sekundär nach einer Vordilatation mittels Ballonangioplastie implantiert werden³¹. Das Vorgehen hängt hierbei von der Stenosemorphologie ab. Die Stentimplantation kann zwar die Restenoserate gegenüber der alleinigen Ballonangioplastie wesentlich verringern, jedoch kommt es auch nach BMS-Implantation in 15-30% der Fälle zur Restenose^{26,27,29}.

Das Auftreten von In-Stent-Restenosen (ISR) in BMSs stellt eine neue Herausforderung dar, weil ISRs nicht beliebig oft mit einer Stent-in-Stent-Implantation behandelt werden können. Bei Patienten mit einem Diabetes Mellitus ist das Risiko für das Auftreten einer ISR besonders hoch³².

Außerdem sind gefäßmorphologische und stenosespezifische Faktoren wie zum Beispiel ein geringer Gefäßdurchmesser³³, langstreckige Stenosen³⁴ oder ein rekanalisierter chronischer Gefäßverschluss³⁵ mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer ISR verbunden. Hinzu kommen prozedurale Faktoren wie eine unvollständige Stententfaltung³⁶, ausgedehnte Dissektionen³⁷ oder die Implantation mehrerer Stents³⁸. Die pathophysiologische Ursache für die Entstehung einer ISR ist vor allem die Neointimabildung und –Hyperplasie im Bereich des implantierten Stents, die durch Proliferation und Migration der glatten Gefäßmuskelzellen hervorgerufen wird³⁹.

Dieser Prozess soll durch DESs verhindert bzw. verlangsamt werden. Diese Stents sind beschichtet mit immunsuppressiv (Sirolimus, Everolimus)⁴⁰ oder zytostatisch (Paclitaxel)⁴¹ wirksamen Medikamenten. Diese können eine deutliche Reduktion der Neointimabildung bewirken⁴². Gleichzeitig verhindern sie jedoch auch die Reendothelialisierung im Stentbereich und rufen eine Entzündungsreaktion hervor⁴³. Diese Entzündungsreaktion geht einher mit einem deutlich erhöhten Risiko für Stent-Thrombosen⁴⁴. Daher ist die Implantation eines DES gebunden an eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) für mindestens 6 Monate und damit verbunden mit einem erhöhten Blutungsrisiko^{45,17}. Mittels einer DES-Implantation kann die Restenoserate gegenüber der BMS-Implantation deutlich gesenkt werden^{46,47}. Dennoch ist auch nach einer DES-Implantation das Auftreten von ISRs ein häufiges Problem⁴⁸.

Seit 2006 werden in Deutschland Medikament-freisetzende-Balloons (Drug eluting balloon, DEB) zur Behandlung der KHK eingesetzt⁴⁹. DEBs bieten eine neue Behandlungsoption. Die Freisetzung des Wirkstoffs ist nicht an ein Stentgerüst gebunden, das bei der Implantation eine Gewebsverletzung im Gefäß induziert. Bereits innerhalb einer kurzen Kontaktzeit kann eine ausreichende Wirkstoffdosis von der Ballonoberfläche in die Gefäßwand übertragen werden⁵⁰. Es kann ein therapeutischer Wirkspiegel des Medikaments im Zielgewebe gewährleistet werden, ohne dass ein Fremdkörper im Gefäß zurückbleibt⁵¹. Die Implantation eines Stents limitiert die Behandlungsoptionen bei einer möglichen Folgeintervention oder auch bei einer Aortokoronaren Bypassoperation, die im Verlauf erforderlich werden kann. Da nach der DEB-Behandlung kein Fremdkörper im Gefäß zurückbleibt, entstehen durch die DEB-Behandlung keine Einschränkungen für eine mögliche Folgeintervention.

Die Dauer der medikamentösen TAH kann nach der DEB-Intervention gegenüber der Implantation eines DES erheblich verkürzt werden⁵². Daher kommen für die Anwendung eines DEB auch Patienten in Betracht, die aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos keine DES-Implantation erhalten können⁵³.

Der DES bewirkt eine ungleichmäßige Verteilung des Medikaments, da die Freisetzung des Medikaments von den Metallstreben des Stents ausgeht. Ein großer Teil der Gefäßwand wird nicht durch die Streben des Stents bedeckt. Dies kann zu einer geringen Wirkstoffkonzentration und zu einer inhomogenen Verteilung des Medikaments in der Gefäßwand führen⁵⁴. Bei der Anwendung eines DEB ist die Medikamentenfreisetzung nicht an Metallstreben gebunden. Daher kann die DEB-Intervention gegenüber der DES-Implantation eine homogene Freisetzung des Medikaments sicherstellen⁵⁵.

1.3 Die Entwicklung des DEB

1.3.1 Paclitaxel

Die untersuchten DEBs sind mit dem antiproliferativ wirksamen Medikament Paclitaxel beschichtet^{56,57}. Paclitaxel hemmt die Zellproliferation und wird als Chemotherapeutikum zur Behandlung von Karzinomen eingesetzt^{58,59}. Es vermittelt seine zytostatische Wirkung indem es in Wechselwirkung mit der β -Untereinheit des Tubulins tritt. Die Auflösung der bestehenden Tubuli wird gehemmt und das mikrotubuläre Zytoskelett wird stabilisiert⁶⁰. Die zur Zellteilung notwendige Mitosespindel kann nicht aufgebaut werden, weil die Zelle das mikrotubuläre Zytoskelett nicht auflösen kann⁶¹.

Neben seiner Anwendung als Chemotherapeutikum wird Paclitaxel auch in der interventionellen Kardiologie zur Behandlung von Stenosen in den Koronargefäßen eingesetzt. Das Medikament ist hinsichtlich dieser Anwendung bereits umfassend klinisch erprobt und kommt auch bei DESs zum Einsatz^{62,63,64}. Paclitaxel hemmt die Proliferation und die Migration der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand⁶⁵. Die antiproliferative Wirkung von Paclitaxel kann somit genutzt werden, um die für die Restenose in der Koronararterie verantwortliche Zellhyperplasie zu bremsen⁶⁶.

Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften eignet sich Paclitaxel besonders gut zur Behandlung der KHK mittels beschichteter Ballons⁶⁶. Während der Intervention wird das hinter der Stenose liegende Myokard für die Dauer der Balloninflation nicht mehr

mit Blut versorgt. Die Inflation des DEBs kann nur aufrechterhalten werden solange sie vom Patienten toleriert wird. Üblich sind Inflationszeiten von 60 Sekunden^{49,67,68}. Daher muss gewährleistet werden, dass bereits innerhalb kurzer Kontaktzeit des Ballons mit der Gefäßwand ein therapeutischer Wirkspiegel erreicht wird⁶⁹. Dies wird ermöglicht durch die lipophile Eigenschaft des Medikaments, die den Transport und die Aufnahme in die Zellen der Gefäßwand vereinfacht⁷⁰. Paclitaxel entfaltet schon nach einmaliger Applikation und bereits in niedrigen Konzentrationen eine anhaltende antiproliferative Wirkung im Zielgewebe⁷¹.

1.3.2 Trägersubstanz

Um die Löslichkeit von Paclitaxel zu erhöhen und um dadurch den Transfer in das Zielgewebe zu erleichtern, wird Paclitaxel auf beschichteten Ballons mit einer Trägersubstanz kombiniert^{72,73}. Die grobe Kristallstruktur von Paclitaxel wird durch die Trägersubstanz aufgehoben und in eine gut lösliche Mikrostruktur umgewandelt⁵⁷. Die Trägersubstanz vergrößert die Kontaktfläche zwischen Medikament und Zielgewebe und hat eine entscheidende Bedeutung für den Transfer des Medikaments in das Zielgewebe^{72,74,75}.

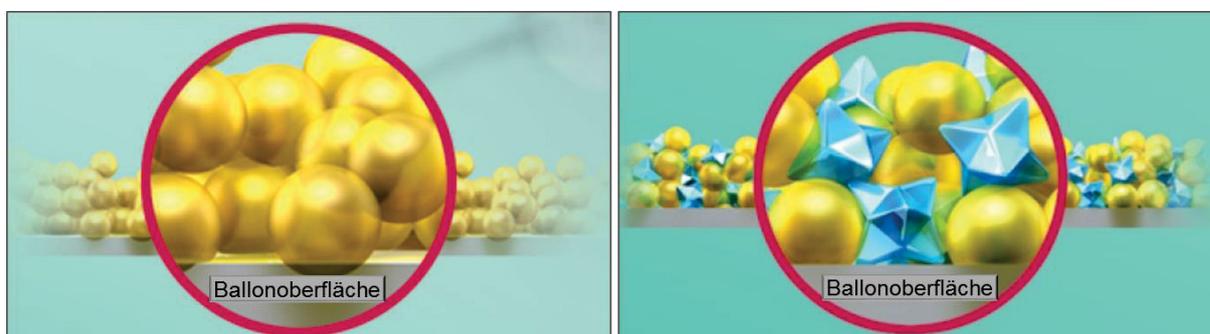


Abb. 1: Schematische Darstellung der beschichteten Ballonoberfläche

Abgebildet ist eine schematische Darstellung der beschichteten Ballonoberfläche eines Drug eluting balloons (DEB), am Beispiel des SeQuent® Please Ballons. Für die Beschichtung der Ballonoberfläche eines DEB wird Paclitaxel mit einer Trägersubstanz kombiniert. Die Trägersubstanz erhöht die Löslichkeit von Paclitaxel indem es die grobe Kristallstruktur (links) des Medikaments in eine gut lösliche Mikrostruktur (rechts) umwandelt. Somit verbessert die Trägersubstanz den Transfer des Medikaments in das Zielgewebe. Bei der Herstellung des SeQuent® Please Ballons dient Iopromid als Trägersubstanz. Paclitaxelmoleküle sind in Gelb dargestellt und Iopromidmoleküle sind in Blau dargestellt. (Quelle: Produktportfolio des Sequent® Please DEB, Firma B. Braun)

Die untersuchten DEBs setzen sich aus drei Komponenten zusammen, dem Trägerballon, der Trägersubstanz und der Medikamentenbeschichtung (Paclitaxel). Abbildung 1 zeigt schematisch die Kombination von Paclitaxel mit der Trägersubstanz auf der Ballonoberfläche des DEB.

1.3.3 Der erste DEB

Der erste DEB wurde von den beiden deutschen Professoren Ulrich Speck und Bruno Scheller entwickelt⁶⁹. Seit Ende 1999 arbeiteten beide in einer Forschungsoperation an der Idee eines Medikament-freisetzenden-Balloons zur Behandlung der KHK. Die DEB-Forschung beruht auf der Entdeckung, dass keine langanhaltende Medikamentenfreisetzung notwendig ist, um eine Koronarstenose auch langfristig behandeln zu können⁵¹. Im Verlauf der Forschung zeigte sich, dass Röntgenkontrastmittel die Aufnahme von Paclitaxel in die Gefäßwand deutlich verbessert^{74,75}. Auf dieser Grundlage wurde dann ein Ballon entwickelt, der mit einer Kombination aus Paclitaxel als Medikament und dem Röntgenkontrastmittel Iopromid als Trägersubstanz beschichtet war. Das Ergebnis war der erste Medikament-freisetzende-Ballon und dieser erhielt den Namen PACCOCATH⁴⁹.

Die Technologie wurde weiterentwickelt und in Studien am Tiermodell erprobt, bevor der DEB schließlich beim Menschen eingesetzt wurde⁷⁶. Heute gibt es zahlreiche DEBs verschiedener Hersteller, die mittlerweile klinisch erprobt sind^{77,78,79}. Der Einsatz des DEB wird in den Leitlinien empfohlen und hat sich zu einem Standardwerkzeug entwickelt. Abbildung 2 zeigt beispielhaft einen DEB vom Typ SeQuent® Please, der auf der Grundlage der PACCOCATH Technologie entwickelt wurde.

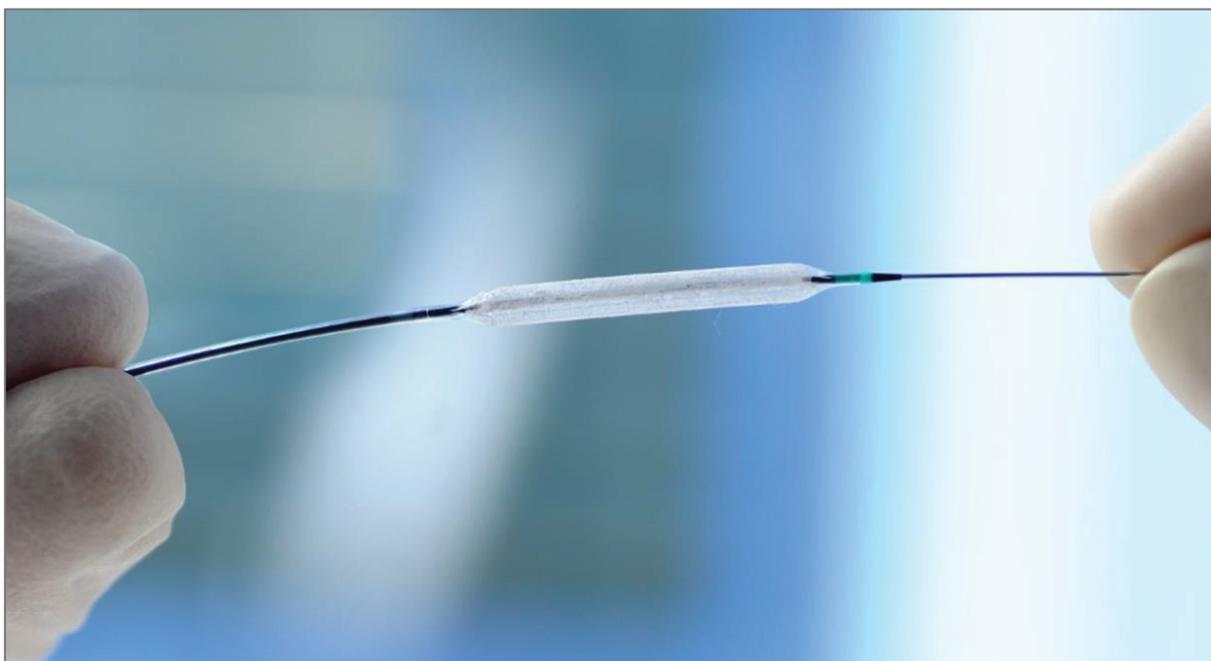


Abb. 2: Drug eluting balloon

Beispielhafte Abbildung eines Drug eluting balloons (DEB) vom Typ SeQuent® Please (Quelle: Produktportfolio des SeQuent® Please DEB, Firma B. Braun)

1.4 Der Einsatz des DEB

1.4.1 Der DEB zur interventionellen Behandlung von In-Stent-Restenosen

Zahlreiche Studien beweisen die sichere Anwendbarkeit und die Effektivität des DEB bei der Behandlung der ISR^{80,81,53}. Die Restenoserate, der späte Lumenverlust (Late lumen loss, LLL) und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Major adverse cardiovascular event, MACE) sind definierte Endpunkte, die zum Vergleich in Studien herangezogen werden. Bei der Behandlung der ISR in einem BMS erbringt der Einsatz eines DEB bessere und langfristige Ergebnisse als die Angioplastie mittels eines unbeschichteten Ballons^{76,82}. Dies konnten Scheller et al. im Jahr 2006 in einer klinischen Studie erstmals auch beim Menschen nachweisen⁴⁹. Mittlerweile hat der DEB bei der interventionellen Behandlung der ISR in einem BMS einen umfangreichen Studienhintergrund und eine gute klinische Erprobung^{83,84}.

Die DEB-Intervention ist bei der interventionellen Behandlung der ISR in einem BMS der DES-Implantation nicht unterlegen. Dies konnten unter anderem Unverdorben et al. in ihrer Studie PEPCAD II ISR zeigen⁸⁵. Folglich hat sich der DEB zu einer geeigneten Alternative zur DES-Implantation bei der ISR in einem BMS entwickelt. Daher empfehlen die aktuellen Leitlinien den Einsatz des DEB zur Behandlung der ISR in einem BMS.

Der DEB kommt auch zur interventionellen Behandlung von ISRs in DESs zur Anwendung und erbringt auch für diese Indikation bessere Ergebnisse, verglichen mit einem unbeschichteten Ballon⁸⁶. In ihrer Studie PEPCAD DES konnten Rittger et al. nachweisen: Der Einsatz des DEB zur Behandlung der ISR in einem DES kann, im Vergleich zu einem unbeschichteten Ballon, die Restenoserate senken, den LLL und die MACE-Rate reduzieren⁶⁷. Der DEB erzielt bessere angiographische Ergebnisse und ein besseres klinisches Outcome der Patienten im Vergleich zum unbeschichteten Ballon⁸⁷.

Byrne et al. konnten in ihrer Studie ISAR DESIRE 3 zeigen: Bei der interventionellen Behandlung der ISR in einem ‚limus‘-DES ist der DEB (SeQuent® Please) dem Paclitaxel beschichteten Stent (Taxus©) nicht unterlegen. Beide erzielten bessere Ergebnisse als ein unbeschichteter Ballon⁸⁸.

Der DEB wird sowohl bei ISRs in BMSs als auch bei ISRs in DESs eingesetzt^{57,89}. Es ist jedoch hervorzuheben, dass der DEB bei der Behandlung der ISR in einem BMS bessere Ergebnisse erreicht als bei der Behandlung der ISR in einem DES^{90,56}. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass bei der ISR in einem BMS die Gefäßwand zum ersten Mal mit einem antiproliferativ wirksamen Medikament in Kontakt kommt⁵³.

Da sich die Anwendung des DEB zur interventionellen Behandlung von ISRs als erfolgreich erwiesen hat, wurde die Indikationsstellung ausgeweitet. Der DEB wird auch zur Behandlung von *de-novo-Läsionen*, *small vessel disease*, chronischen Gefäßverschlüssen (*Chronic total occlusion*, CTO) und Bifurkationsstenosen eingesetzt.

1.4.2 Der DEB zur interventionellen Behandlung von small vessel disease

Mit Einführung der BMS-Implantation bei *small vessel disease* konnte die Restenoserate gegenüber der Angioplastie mittels eines unbeschichteten Ballon gesenkt werden^{29,27}. Dennoch bleiben hohe Restenoseraten nach BMS-Implantation der limitierende Faktor bei der interventionellen Behandlung von *small vessel disease*^{91,33}. Mittels DES-Implantation bei *small vessel disease* kann die Restenoserate gegenüber der BMS-Implantation gesenkt werden^{92,93}. Doch kommt es auch nach DES-Implantation bei *small vessel disease* zur Restenosierung⁹⁴. Der DEB hat bei der interventionellen Behandlung von *small vessel disease* das Therapieregime erweitert und bietet eine geeignete Alternative zur Stentimplantation^{95,96}.

Die Anwendbarkeit von DEBs zur Behandlung von *small vessel disease* konnten Unverdorben et al. erstmals im Jahr 2010 in einer klinischen Studie mit 118 Patienten nachweisen⁹⁷. Unverdorben et al. machten in ihrer Studie außerdem darauf aufmerksam, dass es bei einem *geographical mismatch* zwischen DEB und BMS häufiger zur Restenosierung kommt. Restenosen treten vermehrt und vor allem an den Stentenden auf, wenn nach der DEB-Intervention ein BMS implantiert wird, der länger ist als das Gefäßsegment, das mittels DEB behandelt wurde^{53,97}. Um Restenosen zu verhindern gilt es also, auch bei der Behandlung von Stenosen im normkalibrigen Gefäß, ein *geographical mismatch* zu vermeiden.

Die Studienlage zum Vergleich von DEBs mit DESs bei der Behandlung von *small vessel disease* ist bisher nicht eindeutig⁵³. Cortese et al. verglichen im Jahr 2010 in ihrer PICCOLETO Studie einen DEB (Dior®) mit einem DES (Taxus™).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen die deutliche Überlegenheit des DES gegenüber dem DEB⁷⁷. Latib et al. verglichen zwei Jahre später in ihrer BELLO Studie einen anderen DEB (In.Pact Falcon) mit einem DES (TaxusTM LibertéTM). Die Daten der BELLO Studie zeigen im Gegensatz zur PICCOLETO Studie, dass der DEB, verglichen mit einem DES, gleichwertige Ergebnisse bei der Behandlung von *small vessel disease* erbringt⁹⁵.

1.4.3 Der DEB zur interventionellen Behandlung des chronischen Gefäßverschlusses

Die CTO stellt für die interventionelle Behandlung eine besondere Herausforderung dar und erfordert eine umfassende Ausstattung technischer Instrumente⁹⁸. Bei der Behandlung der CTO ist die DES-Implantation der BMS-Implantation hinsichtlich MACE- und Restenoseraten deutlich überlegen^{99,100}. Jedoch ist auch die DES-Implantation bei einer CTO limitiert durch das Auftreten von Restenosen und einem erhöhten Risiko für Stentthrombosen³⁵.

Der DEB kann zur interventionellen Behandlung von CTOs eingesetzt werden und zeigt auch für diese Indikation eine neue Behandlungsoption auf¹⁰¹. Die Anwendbarkeit des DEB zur Behandlung der CTO konnten Wöhrle et al. in ihrer Studie PEPCAD CTO im Jahr 2012 erstmals nachweisen. In dieser Studie mit insgesamt 96 Patienten zeigte die DEB-Intervention (SeQuent® Please) in Kombination mit einer BMS-Implantation (Coroflex Blue®) vergleichbare Ergebnisse zur DES-Implantation (TaxusTM)¹⁰¹. Im Patientenkollektiv, das mittels DEB und BMS-Implantation behandelt wurde, gab es keine Stentthrombose. Daher bietet die Kombination aus BMS-Implantation und DEB-Intervention besonders für Patienten, die keine verlängerte duale TAH erhalten können, eine geeignete Alternative zur DES-Implantation⁵³.

1.4.4 Der DEB zur interventionellen Behandlung von de-novo-Läsionen

Klinische Studien untersuchen den Einsatz des DEB bei der interventionellen Behandlung von *de-novo-Läsionen*^{102,103,104}. Wie für die Behandlung der ISR, hat der DEB bei der Behandlung der *de-novo-Läsion* bereits einen umfangreichen Studienhintergrund. Wöhrle et al. berichten in der *SeQuent® Please World Wide Registry* mit 2095 Patienten von überzeugenden Ergebnissen des DEB (SeQuent® Please) bei der Behandlung von *de-novo-Läsionen*⁵⁶. Toelg et al. zeigen in der DELUX Studie

ebenfalls anhand eines großen Kollektivs die Anwendbarkeit des DEB (Pantera Lux) bei der Behandlung von *de-novo-Läsionen*¹⁰⁵.

Es konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden, dass die Kombination aus DEB-Intervention und BMS-Implantation bei der Behandlung von *de-novo-Läsionen* gleichwertige Ergebnisse erzielt wie die DES-Implantation. Liistro et al. und Fischer et al. berichten aus ihren Studien: Nach DEB-Intervention plus BMS-Implantation ergaben sich bei Patienten mit *de-novo-Läsionen* höhere Restenoseraten und ein größerer LLL im Vergleich zur DES-Implantation^{106,107}.

Waksman et al. untersuchten die Ergebnisse der DEB-Intervention (Dior®) als Ergänzung zur konventionellen Angioplastie mittels eines unbeschichteten Ballons bei 103 Patienten mit *de-novo-Läsionen* (Valentines II Trial). Waksman et al. berichten gute angiographische Ergebnisse, niedrige MACE-Raten im Follow-up und empfehlen den DEB als Alternative für Patienten, die keine DES-Implantation erhalten können¹⁰⁸.

1.4.5 Der DEB zur interventionellen Behandlung von Bifurkationsstenosen

Die interventionelle Behandlung von Bifurkationsstenosen ist technisch anspruchsvoll und erfordert ein individuelles Vorgehen^{109,110}. Der Winkel zwischen Haupt- und Seitenast sowie die unterschiedlichen Gefäßdurchmesser der beteiligten Äste können die Intervention erschweren. Eine Intervention im Hauptast kann den Zugang zum Seitenast behindern oder verschließen¹¹¹. Daher ist sowohl die Komplikations- (akuter Gefäßverschluss, Myokardinfarkt, Dissektion) als auch die Restenoserate bei der interventionellen Behandlung von Bifurkationsstenosen besonders hoch^{111,112}.

Abhängig von der Stenosemorphologie gibt es verschiedene Möglichkeiten für das interventionelle Vorgehen¹⁰⁹: Beim *T-/Y-Stenting* wird jeweils ein Stent im Haupt- und im Seitenast implantiert. Möglich ist auch die Kombination aus Stentimplantation im Hauptast und Ballonangioplastie im Seitenast^{113,114}. Bei der *Kissing-balloon*-Technik wird gleichzeitig jeweils ein Ballon im Haupt- und im Seitenast aufgedehnt¹¹⁵.

Wie klinische Studien zeigen, hat der DEB die Möglichkeiten bei der technisch anspruchsvollen interventionellen Behandlung von Bifurkationsstenosen erweitert. Der DEB wird sowohl zur Behandlung des Haupt- und Seitenastes eingesetzt als auch in Kombination mit einer Stentimplantation¹¹⁶. Bereits im Jahr 2008 zeigten Fanggiday et al. in ihrer Studie DEBIUT registry die sichere Anwendbarkeit und Effektivität des

DEB (Dior®) bei der Behandlung von Bifurkationsstenosen (BMS-Implantation im Hauptast und DEB-Intervention im Seitenast)¹¹⁷. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch Mathey et al. in der PEPCAD V Studie (BMS-Implantation im Hauptast und DEB-Intervention mittels SeQuent® Please im Haupt- und Seitenast). Mathey et al. berichten im 9-Monats-Follow-up einen LLL und Restenoseraten, die mit den Ergebnissen nach einer DES-Implantation vergleichbar sind¹¹⁸. Ein Jahr später setzten Sgueglia et al. in ihrer Studie verschiedene DEBs (SeQuent® Please, Pantera Lux, In.Pact, Dior®) in *Kissing-balloon*-Technik erfolgreich zur Behandlung von Bifurkationsstenosen ein¹¹⁵.

1.5 Ziele der Arbeit

1.5.1 Wissenschaftliche Fragestellung

Es wird deutlich, dass sich der DEB in den vergangenen Jahren zu einem Standard-Werkzeug in der interventionellen Kardiologie entwickelt hat. Es sind mehrere DEBs unterschiedlicher Hersteller zugelassen und klinisch erprobt.

Es gibt zahlreiche wissenschaftliche Analysen, die den Nutzen einzelner DEBs bei spezifischen Indikationen belegen. Da es sich um ein 3-Komponentensystem aus Trägerballon, Trägersubstanz und Medikamentenbeschichtung handelt, kann nicht von einem Klasseneffekt ausgegangen werden. Ein Vergleich der verschiedenen DEBs, für die eine CE-Zulassung besteht, liegt bislang nicht vor.

Gegenstand dieser Arbeit ist erstmalig eine vergleichende Analyse der beiden derzeit marktführenden Hersteller in Deutschland (SeQuent® Please vs. Pantera Lux).

Beide Ballons setzen das antiproliferativ wirksame Medikament Paclitaxel frei. Sie unterscheiden sich jedoch durch den Trägerballon, die Trägersubstanz und auch durch das technische Verfahren, mit dem das Medikament auf den Träger aufgebracht wird.

1.5.2 Hypothese

Beide DEBs erbringen im Akut- und Langzeitverlauf gleichwertige Ergebnisse in Bezug auf standardisierte Effektivitäts- und Sicherheitsendpunkte.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 SeQuent® Please

Der DEB SeQuent® Please wird von der Firma B. Braun hergestellt und vertrieben. Die Oberfläche des SeQuent® Please Ballons enthält 3 µg Paclitaxel pro mm² Ballonoberfläche. Als Wirkstoffträgermatrix wird Iopromid verwendet. Iopromid ist eine biokompatible, hydrophile und gut lösliche Substanz, die vom menschlichen Körper metabolisiert werden kann. Die Elimination erfolgt zum größten Teil über die Niere. Iopromid wird bei der Beschichtung genutzt, um Paclitaxel an die Oberfläche des Trägerballons zu binden. Es ist jodhaltig und kommt bei radiologischen Untersuchungen als Kontrastmittel zum Einsatz. Iopromid sorgt für eine poröse Beschichtung des Trägerballons und vergrößert somit die Kontaktfläche zwischen den Paclitaxel-Molekülen und der Gefäßwand. Durch die vergrößerte Kontaktfläche kann während der Balloninflation die Aufnahme von Paclitaxel in das Zielgewebe verbessert werden.

Der Ballon ist in unterschiedlichen Größen verfügbar (Ballondurchmesser: 2,0/2,5/2,75/3,0/3,5/4 mm und Ballonlänge: 10/15/17/20/26/30 mm). Die Arbeitslänge des Katheters beträgt 138 cm. Der Ballon hat einen Nominaldruck von 7 atm und einen Berstdruck von 12-14 atm (abhängig von der Größe des Ballons). Der Ballon ist am proximalen und am distalen Ende mit speziellen Markierungen versehen. Diese Markierungen sind röntgendicht und kennzeichnen den beschichteten Bereich.

Bei der Herstellung des Ballons wird eine Falttechnik angewendet, die verhindern soll, dass das Medikament bereits während des Ballonvorschubs im Gefäß oder während der Passage der Stenose verloren geht. Je nach Größe des Ballons werden unterschiedliche Falttechniken verwendet.

Bei der Beschichtung des Ballons wird ein dosimetrisches Verfahren auf Pipettierbasis verwendet. Diese Technik soll eine genaue Dosierbarkeit des Medikaments und eine homogene Beschichtung sicherstellen.

2.1.2 Pantera Lux

Der DEB Pantera Lux wird von der Firma BIOTRONIK hergestellt und vertrieben. Die Oberfläche des Ballons enthält 3 µg Paclitaxel pro mm² Ballonoberfläche. Als Wirkstoffträgermatrix wird Butyryl-tri-hexylcitrat (BTHC) verwendet. BTHC ist eine biokompatible, lipophile und gut lösliche Substanz, die vom menschlichen Körper metabolisiert werden kann. Es ist zur Anwendung für medizinische Zwecke erprobt und wird bereits für medizinische Produkte und Kosmetika verwendet. BTHC wird bei der Beschichtung genutzt, um Paclitaxel an die Oberfläche des Trägerballons zu binden. Die schwer lösliche Kristallstruktur von Paclitaxel wird durch BTHC in eine gut lösliche Mikrokristallstruktur umgewandelt.

Der Ballon ist in unterschiedlichen Größen verfügbar (Ballondurchmesser: 2,0/2,5/3,0/3,5/4,0 mm und Ballonlänge: 10/15/20/25/30 mm). Die Arbeitslänge des Katheters beträgt 140 cm. Der Ballon hat einen Nominaldruck von 7 atm und einen Berstdruck von 12-13 atm (abhängig von der Größe des Ballons). Der beschichtete Bereich des Trägerballons ist am proximalen und am distalen Ende mit speziellen Platin-Iridium-Markierungen versehen. Diese Marker sind röntgendicht und kennzeichnen den beschichteten Bereich.

Bei der Herstellung des Ballons wird eine 3-fach-Falttechnik angewendet. Diese 3-fache Ballonfaltung soll verhindern, dass das Medikament bereits während des Ballonvorschubs im Gefäß oder während der Passage der Stenose verloren geht. Außerdem sollen mittels der Ballonfaltung die Eigenschaften hinsichtlich der Biegsamkeit des Ballons sowie der Rückfaltung nach Dilatation des Ballons verbessert werden.

Bei der Beschichtung des Ballons wird eine Mikropipettiertechnik verwendet. Diese Technik soll eine genaue Dosierbarkeit des Medikaments und eine homogene Beschichtung sicherstellen. Der Ballon wird im gefalteten Zustand beschichtet. Mittels Mikropipettiertechnik können auch die Bereiche unter den Falten erreicht werden.

In Tabelle 1 sind die wesentlichen Merkmale der DEBs gegenübergestellt.

Tabelle 1: Aufbau und Zusammensetzung

Aufbau und Zusammensetzung der Drug eluting balloons (DEB) SeQuent® Please und Pantera Lux

	SeQuent® Please	Pantera Lux
Medikament	Paclitaxel	Paclitaxel
Dosierung	3 µg/mm ³	3 µg/mm ³
Trägersubstanz	Iopromid	Butyryl-tri-hexylcitrat (BTHC)
Technik des Coatings	dosimetrisches Verfahren auf Pipettierbasis	Mikropipettiertechnik
Trägerballon	SeQuent©	Pantera

2.1.3 Die Perkutane Koronarintervention

Wenn aufgrund klinischer Parameter eine interventionspflichtige Koronarstenose vermutet wird, erfolgt zunächst die angiographische Darstellung. Nachdem der Patient steril abgedeckt ist, wird die Femoralarterie in Seldinger-Technik punktiert. Zur periinterventionellen Thromboembolieprophylaxe erhält der Patient intravenös Heparin. Der Führungskatheter wird vorgeschoben und im Koronarostium platziert, um dann die Stenose in mehreren Ebenen angiographisch darzustellen. Konnte die Stenose mit dem Führungsdraht passiert werden, muss die exakte Lage erneut mittels Kontrastmittelinjektion kontrolliert werden. Der Ballon kann nun über den liegenden Führungsdraht eingeführt und vorgeschoben werden bis die korrekte Position mittig der Stenose erreicht ist. Die Kontrolle der Position kann anhand röntgendichter Markierungen am proximalen und am distalen Ende des Ballons und mittels wiederholter Kontrastmittelinjektionen kontrolliert werden.

Die Länge des Ballons richtet sich nach der Länge des stenosierten Gefäßabschnitts. Der Ballondurchmesser sollte dem nichterkrankten Gefäßdurchmesser im zu dilatierenden Segment angepasst werden. Bei korrekter Lage kann dann die Stenose dilatiert werden. Der Ballon wird unter Sicht über eine manuelle Hochdruckspritze mit einem Gemisch aus 50% Kontrastmittel und 50% NaCl-Lösung aufgedehnt. Um periinterventionell die Überwachung des Kreislaufs zu gewährleisten, wird ein EKG mit Extremitäten- und Brustwandableitung aufgezeichnet. Während der Ballon-Inflation müssen die Kreislaufparameter genau beobachtet und der Patient nach Beschwerden befragt werden.

Der Dilatationsdruck richtet sich nach dem Compliance-Verhalten des Ballons. Die Dilatationszeit richtet sich nach den Beschwerden des Patienten, EKG-Veränderungen und hämodynamischen Auswirkungen der Dilatation. Nach der Dilatation kann der Ballon in den Führungskatheter zurückgezogen werden. Der Führungskatheter verbleibt im Gefäß, um im Anschluss das Primärergebnis der Intervention zu beurteilen. Die Beurteilung des Primärergebnisses und die Entscheidung über weitere interventionelle Maßnahmen liegen in der Verantwortung des Untersuchenden. Je nach Resultat kann eine erneute Ballondilatation oder eine Stentimplantation notwendig werden¹⁷. Anzustreben ist eine Residualstenose $\leq 20\%$ ohne Dissektion in der Gefäßwand und ein TIMI-3-Fluss¹². Tabelle 2 zeigt die Einteilung des koronaren Blutflusses nach der TIMI-Klassifikation.

Tabelle 2: TIMI-Klassifikation

Beurteilung des koronaren Blutflusses nach der Thrombolysis-in-Myocardial (TIMI)-Klassifikation

TIMI-Klasse	Koronarfluss
0	Keine Perfusion
1	Passage des Kontrastmittels an der Stenose/Verschlussstelle ohne vollständige Anfärbung der distalen Gefäßanteile
2	Partielle Perfusion mit verzögerter, jedoch vollständiger Anfärbung der distalen Gefäßanteile
3	Prompte, vollständige Perfusion des Gefäßes

Als mögliche Komplikationen der Intervention sind Angina-Pectoris-Beschwerden, ST-Senkungen/-Hebungen, Blutdruckabfall, ventrikuläre Tachyarrhythmien, Gefäßdissektion, Koronarperforation, akuter Gefäßverschluss, Schlaganfall, Kardiopulmonale Reanimation und kardialer Tod zu nennen¹⁹.

2.2 Methoden

2.2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

Für die vergleichende Analyse der beiden DEBs wurde eine retrospektive Untersuchung durchgeführt. In das Untersuchungskollektiv eingeschlossen wurden Patienten mit einer interventionspflichtigen KHK. Es wurden anamnestische, demographische und klinische Daten aus der Patientendokumentation erfasst. Hierfür wurden Ent-

lassbriefe, Herzkatheterberichte und -Filme, Elektrokardiogramm (EKG)- und Echokardiographiebefunde sowie Labordaten ausgewertet. Es wurden 567 Patienten eines *all-comers*-Kollektivs betrachtet, die im Zeitraum von September 2009 bis Juni 2012 im Universitätsklinikum Düsseldorf während einer Herzkatheteruntersuchung mit einem DEB (SeQuent® Please vs. Pantera Lux) behandelt wurden.

Die Durchführung der retrospektiven Datenanalyse wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt. Es bestehen laut Ethikvotum keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der Datenanalyse (Aktenzeichen: 4526).

Die Indikation zur Herzkatheterintervention wurde sowohl bei Patienten mit stabiler KHK als auch bei Patienten mit instabiler KHK gemäß der Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) gestellt:

1. *Myocardial Revascularisation*¹²
2. *Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation*¹²⁰
3. *Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation*¹²¹.

2.2.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Basisdaten des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich Alters- und Geschlechterverteilung untersucht (Tabelle 3).

Tabelle 3: Basisdaten

Erhebung der Basisdaten des Drug eluting balloon (DEB)-Patientenkollektivs

Basisdaten	
Name	
Geburtsdatum	
Alter	Jahre
Geschlecht	W/M

W = weiblich, M = männlich

Das kardiovaskuläre Risikoprofil

Die Komorbiditäten sowie das kardiovaskuläre Risikoprofil der Patienten wurden analysiert. Die erfassten Komorbiditäten waren arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Hyperlipoproteinämie und terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht. Da auch Nikotinabusus einen wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, wurde auch die Nikotinanamnese der Patienten ermittelt. Die erfassten Komorbiditäten gelten als kardiovaskuläre Risikofaktoren und sind wie folgt definiert.

Definition kardiovaskulärer Risikofaktoren

Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie wird nach den Leitlinien der *European Society of Hypertension* (ESH) und der ESC bei Blutdruckwerten von >140 mmHg systolisch und >90 mmHg diastolisch diagnostiziert. Für die Diagnosestellung einer arteriellen Hypertonie muss die Erhöhung der Blutdruckwerte chronisch und situationsunabhängig sein.

Diabetes Mellitus

Der Diabetes Mellitus ist eine Stoffwechselstörung, die aufgrund eines absoluten oder relativen Insulinmangels zu erhöhten Blutzuckerwerten führt. Es gelten allgemein die Diagnosekriterien der *American Diabetes Association* (ADA):

- HbA1c \geq 6,5%
- Nüchternplasmaglucose \geq 126 mg/dl
- 2-Stunden-Wert Plasmaglucose nach 75 g im oralen Glucosetoleranz Test (OGTT) \geq 200 mg/dl
- Plasmaglucosewert \geq 200 mg/dl mit klinischen Symptomen einer Hyperglykämie

Hyperlipoproteinämie

Es gelten gemäß der deutschen Lipidliga die allgemeinen Diagnosekriterien:

- Gesamtcholesterin > 200 mg/dl
- HDL-Cholesterin \leq 40 mg/dl
- Triglyzeride > 150 mg/dl

Im untersuchten Kollektiv sind Patienten enthalten, die aufgrund ihres kardiovaskulären Risikoprofils, auch ohne die Diagnose einer Hyperlipoproteinämie, lipid-senkende Medikamente erhalten. Bei der Erhebung der Daten wurden diese Patienten als erkrankt angesehen.

Niereninsuffizienz

Hier war für die Erhebung der Daten lediglich eine terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht relevant und wurde erfasst.

Nikotinabusus

Es wurde unterschieden zwischen „aktiver Nikotinkonsum“, „Ex-Nikotinkonsum“, „kein Nikotinkonsum“ und „unbekannte Nikotinanamnese“.

Das klinische Beschwerdebild

Vor der Durchführung der Herzkatheteruntersuchung wurde das klinische Beschwerdebild der Patienten erfasst. Erfragt wurde, ob die Patienten beschwerdefrei waren oder ob sie kardiale Beschwerden in Form von Dyspnoe oder Angina Pectoris äußerten. In diesem Fall wurde das Beschwerdebild mittels der NYHA- und der CCS-Klassifikation eingeordnet.

NYHA-Klassifikation

Bei der NYHA-Klassifikation handelt es sich um ein von der *New York Heart Association* (NYHA) erarbeitetes Schema zur Einteilung der Herzinsuffizienz in bestimmte Stadien nach definierten Kriterien (Tabelle 4). Anhand der NYHA-Klassifikation erfolgt die Einteilung in verschiedene Schweregrade funktioneller Leistungseinschränkung. Zur Einordnung in die Stadien werden Symptome herangezogen, die die kardiale Belastbarkeit der Patienten abbilden (Dyspnoe, Angina Pectoris, Nykturie, Ödeme, Zyanose, kalte Extremitäten und allgemeine Schwäche).

Tabelle 4: NYHA-Klassifikation

Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA)

Stadium	Definition
I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

CCS-Klassifikation

Die von der *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) veröffentlichte CCS-Klassifikation dient der Einteilung belastungsabhängiger, subjektiv empfundener, kardialer Beschwerden in Form von Angina Pectoris in unterschiedliche Schweregrade (Tabelle 5).

Tabelle 5: CCS-Klassifikation

Einteilung kardialer Beschwerden in Form von Angina Pectoris (AP) in unterschiedliche Schweregrade nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS)

Stadium	Definition
0	stumme Ischämie
I	keine AP bei normaler körperlicher Belastung, AP bei schwerer körperlicher Anstrengung
II	geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
III	erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP
IV	AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Schweregrad der koronaren Herzerkrankung

Weiterhin registriert wurde die KHK der Patienten hinsichtlich der Anzahl der betroffenen Gefäße (Koronare 1-Gefäß- (1 KHK), 2-Gefäß (2 KHK) und 3 Gefäß-erkrankung (3 KHK)) sowie der linksventrikulären Pumpfunktion (LVF).

Hinsichtlich der LVF wurde unterschieden zwischen global normaler LVF, leichtgradig reduzierter LVF, mittelgradig reduzierter LVF und hochgradig reduzierter LVF. Diese Einteilung erfolgte mittels Echokardiographie oder durchgeführter linksventrikulärer Angiographie in Abhängigkeit von der gemessenen oder visuell durch den Untersuchenden eingeschätzten Ejektionsfraktion (Tabelle 6).

Es wurde registriert, ob in der Vorgeschichte eine Aortokoronare Bypassoperation (ACB) durchgeführt wurde.

Tabelle 6: Linksventrikuläre Pumpfunktion

Einteilung der linksventrikulären Pumpfunktion (LVF) in Abhängigkeit von der gemessenen Ejektionsfraktion

Ejektionsfraktion in %	Einteilung
>55	global normale LVF
45-55	leichtgradig reduzierte LVF
30-44	mittelgradig reduzierte LVF
<30	hochgradig reduzierte LVF

Tabelle 7 zeigt die Kriterien, anhand derer die Erhebung anamnestischer Daten zu Komorbiditäten und dem kardiovaskulären Risikoprofil des DEB-Patientenkollektivs erfolgte.

Tabelle 7: Kardiovaskuläres Risikoprofil, kardiale Beschwerden und Schweregrad der koronaren Herzerkrankung

Erhebung anamnestischer Daten zum kardiovaskulären Risikoprofil, zu kardialen Beschwerden und zum Schweregrad der koronaren Herzerkrankung (KHK) des Drug eluting balloon (DEB)-Patientenkollektivs

Kardiovaskuläres Risikoprofil, kardiale Beschwerden und Schweregrad der koronaren Herzerkrankung	
Arterielle Hypertonie	Ja/Nein
Hyperlipoproteinämie	Ja/Nein
Diabetes Mellitus	Ja/Nein
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	Ja/Nein
Nikotinabusus	Nicht-Raucher Ex-Raucher aktiver Raucher Nikotinanamnese unbekannt
Beschwerden	Ja/Nein
NYHA-Stadium	I-IV
CCS-Stadium	0-IV
KHK	1-Gefäß-KHK 2-Gefäß-KHK 3-Gefäß-KHK
LVF	global normale LVF leichtgradig reduzierte LVF mittelgradig reduzierte LVF hochgradig reduzierte LVF
ACB	Ja/Nein

New York Heart Association (NYHA), Canadian Cardiovascular Society (CCS), Koronare Herzkrankheit (KHK), Linksventrikuläre Pumpfunktion (LVF), Aortokoronare Bypassoperation (ACB)

Periinterventionelle Daten und Größen

Es wurde in die Auswertung aufgenommen, ob bei den Patienten zum Zeitpunkt der Intervention ein ACS vorlag. Hierzu zählen eine instabile Angina-Pectoris-Symptomatik sowie der Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und der ST-Hebungsinfarkt (STEMI).

Hinsichtlich des Zielgefäßes erfolgte die Einteilung anhand der Koronarmorphologie in Hauptstamm (HST), *Ramus interventricularis anterior* (RIVA), *Ramus circumflexus* (RCX), rechte Koronararterie (*Right coronary artery*, RCA) und *Ramus intermedius*. Es erfolgte keine Differenzierung bezüglich der Seiten- und Endäste. Wurde eine Läsion im *Ramus diagonalis* mittels DEB behandelt, so erfolgte, gemäß der Koronaranatomie, die Zuordnung zum RIVA. Dementsprechend wurden Interventionen im *Ramus marginalis* dem RCX und Interventionen im *Ramus interventricularis posterior* (RIVP) sowie im *Ramus posterolateralis dexter* (RPLD) der RCA zugeordnet.

Weiterhin wurde berücksichtigt, ob die DEB-Intervention in einem venösen oder arteriellen Bypassgefäß durchgeführt wurde.

Die Indikation, die zur DEB-Intervention führte, wurde ermittelt. Hier wurde unterschieden zwischen ISR in einem BMS, ISR in einem DES, CTO, *de-novo-Läsion*, Bifurkationsstenose und ISR bei nicht bekanntem Stent.

Der Ballontyp (SeQuent® Please vs. Pantera Lux) und die Anzahl der verwendeten Ballons wurden berücksichtigt. Beide Ballons sind in verschiedenen Größen verfügbar. Ausgewertet wurden sowohl die Länge und der Diameter der Ballons als auch ihre Inflationsdrücke und -zeiten.

Die Entscheidung, den DEB mit anderen interventionellen Instrumenten zu kombinieren, lag in der Verantwortung des Untersuchenden. Erfasst wurden die Kombinationen DEB allein, DEB plus BMS, DEB plus DES, DEB plus BMS /DES in einer Bifurkationsstenose (Tabelle 8).

Tabelle 8: Periinterventionelle Daten und Größen

Erhebung periinterventioneller Daten und Größen des Drug eluting balloon (DEB)-Patientenkollektivs

Periinterventionelle Daten und Größen	
Datum der Intervention	
Zielgefäß	RIVA RCX RCA Ramus intermedius Hauptstamm Venöser Bypass Arterieller Bypass

ACS	Ja/Nein
Indikation	ISR in einem BMS ISR in einem DES CTO de-novo-Läsion Bifurkationsstenose ISR (Stent nicht bekannt)
DEB	SeQuent® Please Pantera Lux
Anzahl verwendeter DEBs	
Länge	in mm
Diameter	in mm
Inflationsdruck	in atm
Inflationsdauer	in sek
Dissektion im Zielgefäß	Ja/Nein
Kombination	DEB allein DEB plus BMS DEB plus DES DEB plus BMS in einer Bifurkation DEB plus DES in einer Bifurkation
Ergebnis	Intervention erfolgreich Intervention teilerfolgreich Intervention nicht erfolgreich

Ramus interventricularis anterior (RIVA), Ramus circumflexus (RCX), Right coronary artery (RCA), Akutes Koronarsyndrom (ACS), In-Stent-Restenose (ISR), Bare metal stent (BMS), Drug eluting stent (DES), Chronic total occlusion (CTO), Drug eluting balloon (DEB), Millimeter (mm), physikalische Atmosphäre (atm), Sekunde (sek)

Die Beurteilung des Ergebnisses der DEB-Intervention lag im Ermessen des Untersuchenden und wurde eingeteilt in „Gefäß verschlossen“, „Intervention teilerfolgreich“ und „Intervention erfolgreich“.

Thrombozytenaggregationshemmung

Alle Patienten erhielten postinterventionell eine medikamentöse TAH für mindestens zwei Wochen und bis zu 12 Monaten. Berücksichtigt wurden für jeden Patienten sowohl die Dauer als auch die Kombination der Medikamente. Tabelle 9 bildet alle Kombinationen der Präparate ab, die bei den Patienten des untersuchten Kollektivs möglich waren.

Tabelle 9: Thrombozytenaggregationshemmung

Medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) des Drug eluting balloon (DEB)-Patientenkollektivs

TAH	Präparat
Duale TAH	ASS + Clopidogrel ASS + Prasugrel ASS + Ticagrelor
orale Antikoagulation + TAH	Marcumar + Clopidogrel Marcumar + Prasugrel Marcumar + Ticagrelor
orale Antikoagulation + duale TAH	Marcumar + ASS + Clopidogrel Marcumar + ASS + Prasugrel Marcumar + ASS + Ticagrelor
TAH	ASS Monotherapie Clopidogrel Monotherapie

Thrombozytenaggregationshemmung (TAH), Drug eluting balloon (DEB), Acetylsalicylsäure (ASS)

2.2.3 Periinterventionelle Komplikationen

In die Auswertung wurde außerdem aufgenommen, ob es während der Intervention zu einer Dissektion im Zielgefäß kam.

Periinterventionelle Komplikationen wurden unter MACE zusammengefasst und definiert als ACS, Kardiopulmonale Reanimation (CPR), ACB und kardialer Tod (Tabelle 10). Periinterventionelle Komplikationen wurden im Zeitraum von der Intervention bis 30 Tage nach der Intervention erfasst. Alle Komplikationen, die nach diesem Zeitraum auftraten, wurden im Follow-up registriert.

Tabelle 10: Periinterventionelle Komplikationen

Definition der erfassten, während der Drug eluting balloon (DEB)-Intervention auftretenden Komplikationen

Periinterventionelle Komplikationen	
MACE	Ja/Nein
ACS	Ja/Nein
CPR	Ja/Nein
ACB	Ja/Nein
Kardialer Tod	Ja/Nein

Drug eluting balloon (DEB), Major adverse cardiac event (MACE), Akutes Koronarsyndrom (ACS), Kardiopulmonale Reanimation (CPR), Aortokoronare Bypassoperation (ACB)

2.2.4 Follow-up

Wurden die Patienten, aus klinischer Indikation, im weiteren Verlauf erneut einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt, gingen sie bis zu einem maximalen Zeitraum von 31 Monaten in das Follow-up ein.

Patienten, die keine weitere Herzkatheteruntersuchung erhielten, wurden in der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf nachbetreut und sind ebenfalls im Follow-up erfasst. Es wurde unterschieden, ob die Beurteilung des Koronarstatus im Follow-up anhand des klinischen Beschwerdebildes oder mittels erneuter Koronarangiographie erfolgte.

Für die Analyse des Follow-up wurde das klinische Beschwerdebild der Patienten im Zeitraum nach der Intervention erfragt. Es wurde unterschieden zwischen „kardiale Beschwerden“ und „kardial beschwerdefrei“.

Als klinisch relevante Endpunkte wurden ACS, ACB, kardialer Tod und eine Revaskularisation in dem zuvor mittels DEB intervenierten Gefäß, zusammengefasst als MACE, festgelegt. Es wurde unterschieden zwischen Target vessel revascularisation (TVR) und Target lesion revascularisation (TLR). Hierbei ist TVR definiert als eine erneute Revaskularisation, das gesamte Gefäß betreffend, und TLR als erneute Revaskularisation, die Läsion betreffend, die zuvor mittels DEB behandelt wurde. Dabei handelt es sich beim ACS, bei der ACB und beim kardialen Tod um die primären Endpunkte. TVR und TLR stellen die prozedurbezogenen, sekundären Endpunkte dar.

Alle Patienten, deren Koronarstatus im Verlauf weder über die kardiale Belastbarkeit oder die klinische Untersuchung noch durch eine erneute Herzkatheteruntersuchung beurteilt werden konnte, werden in der Statistik unter *lost for Follow-up* geführt.

Patienten, die während des Beobachtungszeitraums verstarben, wurden registriert. Es wurde ermittelt ob eine kardiale Todesursache vorlag und dementsprechend differenziert zwischen „kardialer Tod“ und „nicht kardialer Tod“.

Tabelle 11 bildet alle erhobenen Daten und Größen ab, die den Zeitraum nach der DEB-Intervention betreffen.

Tabelle 11: Follow-up

Erhebung relevanter Daten und Größen des Drug eluting balloon (DEB)-Patientenkollektivs, die den Zeitraum nach der Intervention betreffen

Follow-up	
Medikation TAH	Kombination/Namen der Präparate
Dauer der TAH	in Monaten
Datum des Follow-up	
Tage nach der DEB-Intervention	Anzahl der Tage
Kontrolle anhand des klinischen Beschwerdebildes	Ja/Nein
Kontrolle mittels Koronarangiographie	Ja/Nein
kardiale Beschwerden	Ja/Nein
MACE	Ja/Nein
TLR	Ja/Nein
TVR	Ja/Nein
ACS	Ja/Nein
ACB	Ja/Nein
kardialer Tod	Ja/Nein
nicht-kardialer Tod	Ja/Nein
lost for Follow-up	Ja/Nein

Thrombozytenaggregationshemmung (TAH), Drug eluting balloon (DEB), Major adverse cardiac event (MACE), Total lesion revascularization (TLR), Total vessel revascularization (TVR), Akutes Koronarsyndrom (ACS), Aortokoronare Bypassoperation (ACB)

2.2.5 Definition der primären und sekundären Endpunkte

Die oben genannten Parameter, die den Zeitraum des Follow-up betreffen, wurden im Ergebnisteil zu primären und sekundären Endpunkten zusammengefasst (Tabelle 12).

Tabelle 12: Endpunkte

Definition der primären und sekundären Endpunkte

Endpunkte		
Primäre Endpunkte	MACE	ACS ACB Kardialer Tod
Sekundäre Endpunkte	Revaskularisation	TVR TLR

Major adverse cardiac event (MACE), Akutes Koronarsyndrom (ACS), Aortokoronare Bypassoperation (ACB), Total vessel revascularization (TVR), Total lesion revascularization (TLR)

2.2.6 Allgemeiner und Spezieller Teil

Der DEB hat bei der interventionellen Behandlung von ISRs eine besondere klinische Relevanz und basiert in diesem Bereich auf dem umfangreichsten Studienhintergrund. Aus diesem Grund erfolgte im Rahmen dieser Arbeit ein gesonderter Vergleich des SeQuent® Please Ballons mit dem Pantera Lux Ballon nur anhand der Patienten, bei denen eine ISR interventionell behandelt wurde. Bei diesem Vergleich wurden alle Patienten des Kollektivs ausgeschlossen, die aufgrund einer anderen Indikation (*de-novo-Läsion*, *small vessel disease*, CTO, Bifurkationsstenose) mittels DEB behandelt wurden. Im Ergebnisteil wurde der Teil, der alle Patienten einschließt, als Allgemeiner Teil gekennzeichnet. Der Teil, der nur die Patienten mit einer ISR einschließt, wurde als Spezieller Teil gekennzeichnet.

2.2.7 Statistische Auswertung und verwendete Programme

Die archivierten Daten wurden mithilfe von Microsoft® Excel 2010 zusammengetragen. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms Statistical Package of the Social Sciences (SPSS®) für Windows.

Hierfür wurde die mittels Excel erhobene Datenbank in SPSS überführt. Ziel war es, beide Interventionsgruppen (SeQuent® Please vs. Pantera Lux) auf statistisch signi-

signifikante Unterschiede hin zu untersuchen. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Ein p-Wert $>0,05$ und $<0,1$ wurde als statistisch marginal signifikant definiert.

Bei intervallskalierten Daten wurde zur Untersuchung auf Varianzhomogenität der Levene's Test verwendet. Zwecks einer besseren Lesbarkeit wurden die Ergebnisse des Levene's Tests nur berichtet, wenn daraus Konsequenzen gezogen wurden. Zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben wurde, wenn Intervallskalierung vorlag, ein t-Test gerechnet. Intervallskalierte Daten wurden als Mittelwert \pm einfacher Standardabweichung angegeben. Zum Vergleich von kategorialen Daten wurde ein Chi-Quadrat-Test berechnet. Kategoriale Daten wurden anteilig in Prozent mit zugehöriger Patientenzahl angegeben.

Die Überlebenszeitanalyse wurde nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bilden das kumulative Überleben beider Kollektive ohne Auftreten eines bestimmten Ereignisses innerhalb des Beobachtungszeitraums ab. Als Ereignis wurde MACE definiert. Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums kein MACE erlitten oder aus einem anderen Grund, wie zum Beispiel nicht kardialer Tod, aus der Beobachtung ausschieden, wurden als zensierte Fälle betrachtet. Die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bilden das kumulative MACE-freie Überleben beider Kollektive im zeitlichen Verlauf ab. Die Verläufe der beiden Kurven wurden mit Hilfe des Log Rank Tests verglichen. Ein p-Wert $<0,05$ wurde hier ebenfalls als statistisch signifikant definiert. Mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Kurvenverläufen beider Kollektive geht ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der mittleren MACE-freien Überlebenszeit zwischen beiden Kollektiven einher. Die mittlere MACE-freie Überlebenszeit wird als Mittelwert und als Median mit jeweils zugehörigem 95%igen Konfidenzintervall angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeiner Teil

3.1.1 Charakteristika des Patientenkollektivs und der Intervention

Basisdaten des Patientenkollektivs

Es wurden insgesamt 567 Patienten (n = 567) mittels DEB interventionell behandelt. 34,6% (n = 196) des Patientenkollektivs wurden mit dem SeQuent® Please Ballon und 65,4% (n = 371) mit dem Pantera Lux Ballon behandelt.

Das Patientenkollektiv war zu 72,7% (n = 412) durch Männer und zu 27,3% (n = 155) durch Frauen vertreten.

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs lag bei 68,4 Jahren mit einer einfachen Standardabweichung von $\pm 10,3$ Jahren. Der jüngste Patient war 28 Jahre und der älteste Patient war 90 Jahre alt.

Das SeQuent® Please Kollektiv enthielt zu 75% (n = 147) Männer und das durchschnittliche Alter betrug $69,5 \pm 10,4$ Jahre. Das Pantera Lux Kollektiv enthielt zu 71,4% (n = 265) Männer und das durchschnittliche Alter betrug hier $67,8 \pm 10,2$ Jahre. Zwischen beiden Kollektiven ergab sich hinsichtlich der Altersverteilung ein marginal signifikanter Unterschied ($p = 0,07$). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,36$). Tabelle 13 zeigt die Alters- und Geschlechterverteilung beider Patientenkollektive.

Tabelle 13: Alters- und Geschlechterverteilung

Auswertung und Vergleich der Alters- und Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs, des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs

	Gesamt (n = 567)	SeQuent® Please (n = 196)	Pantera Lux (n = 371)	p-Wert
Alter	68,4 \pm 10,3	69,5 \pm 10,4	67,8 \pm 10,2	0,07
Männlich	72,7% (n = 412)	75% (n = 147)	71,4% (n = 265)	0,36

Angabe des Alters als Mittelwert \pm einfache Standardabweichung, n = Anzahl der Patienten

Das kardiovaskuläre Risikoprofil

Das kardiovaskuläre Risikoprofil betreffend, wurden arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Diabetes Mellitus, dialysepflichtige Niereninsuffizienz und Nikotinabusus erfasst. Der am häufigsten registrierte kardiovaskuläre Risikofaktor war die arterielle Hypertonie. Diese fand sich bei 99,5% (n = 195) des SeQuent® Please Kollektivs und bei 99,7% (n = 370) des Pantera Lux Kollektivs. Ebenfalls häufig war die Hyperlipoproteinämie mit 99% (n = 193) im SeQuent® Please Kollektiv und 94,3% (n = 350) im Pantera Lux Kollektiv. Weniger häufig waren Patienten, die an einem Diabetes Mellitus erkrankt waren. Diese fanden sich zu 34,4% (n = 67) im SeQuent® Please Kollektiv und zu 35,8% (n = 133) im Pantera Lux Kollektiv.

Selten waren Patienten mit einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz mit 1,5% (n = 3) im SeQuent® Please und 3,2% (n = 12) im Pantera Lux Kollektiv. Bei 14,3% (n = 28) des SeQuent® Please Kollektivs und bei 15,6% (n = 58) des Pantera Lux Kollektivs fand sich anamnestisch ein aktiver Nikotinabusus. Patienten mit eingestelltem Nikotinabusus (30,1% vs. 26,4%) wurden ebenfalls registriert. Bei der Mehrheit der Patienten blieb die Nikotinanamnese jedoch unbekannt (55,6% vs. 58%). Abbildung 3 zeigt das kardiovaskuläre Risikoprofil beider Kollektive.

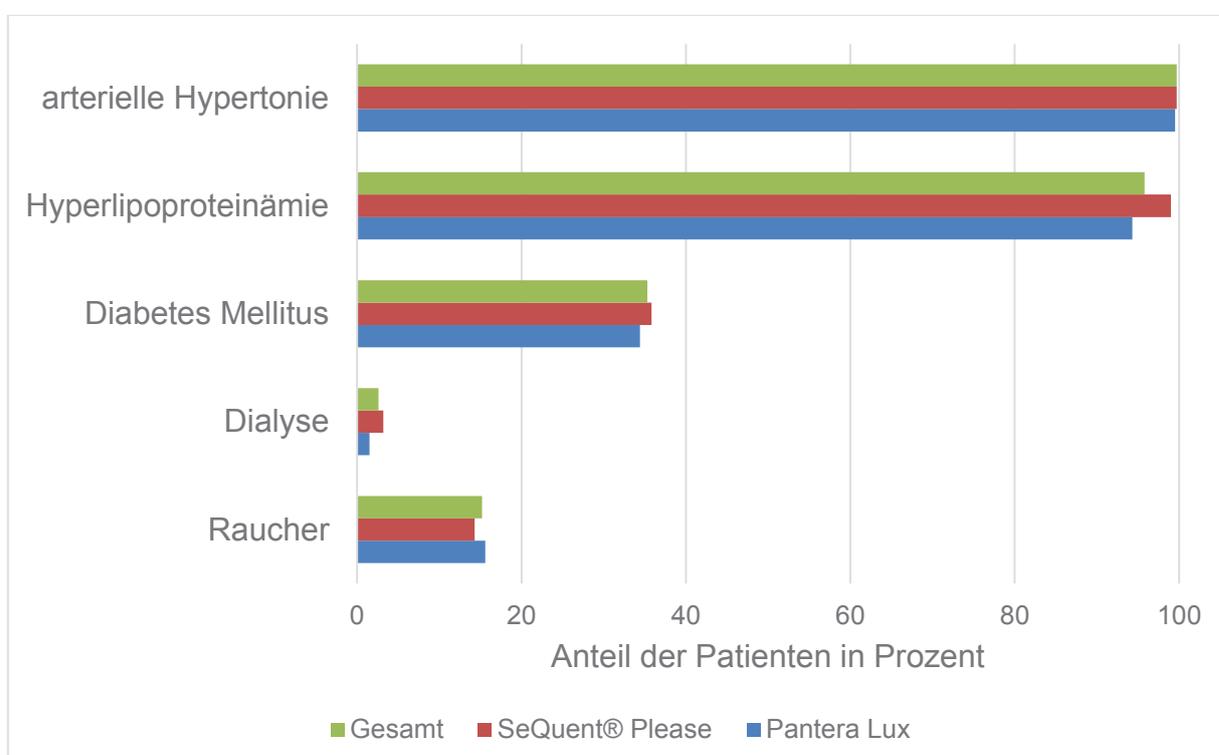


Abb. 3: Kardiovaskuläres Risikoprofil

Kardiovaskuläres Risikoprofil des Gesamtkollektivs, des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils fand sich bei der Verteilung der Hyperlipoproteinämie ($p = 0,008$). Das SeQuent® Please Kollektiv enthielt signifikant mehr Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie. Tabelle 14 zeigt die Charakterisierung beider Kollektive hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils.

Tabelle 14: Auswertung des kardiovaskulären Risikoprofils

Auswertung und Vergleich des kardiovaskulären Risikoprofils des Gesamtkollektivs, des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs

	Gesamt (n = 567)	SeQuent® Please (n = 196)	Pantera Lux (n = 371)	p- Wert
Arterielle Hypertonie	99,7% (n = 565)	99,5% (n = 195)	99,7% (n = 370)	0,36
Hyperlipoproteinämie	95,8% (n = 543)	99% (n = 193)	94,3% (n = 350)	0,008
Diabetes Mellitus	35,3% (n = 200)	34,4% (n = 67)	35,8% (n = 133)	0,73
Dialyse	2,6% (n = 15)	1,5% (n = 3)	3,2% (n = 12)	0,23
Nikotinabusus				0,67
Raucher	15,2% (n = 86)	14,3% (n = 28)	15,6% (n = 58)	n.s.
Ex-Raucher	27,7% (n = 157)	30,1% (n = 59)	26,4% (n = 98)	n.s.
unbekannt	57,1% (n = 324)	55,6% (n = 109)	58% (n = 215)	n.s.

n = Anzahl der Patienten, s. = signifikant, n.s. = nicht signifikant

Klinisches Beschwerdebild und Schweregrad der Koronaren Herzerkrankung

Vor der Intervention mittels DEB gaben 79,2% (n = 449) aller Patienten kardiale Beschwerden an. 17,1% (n = 97) des Gesamtkollektivs waren beschwerdefrei und bei 3,7% (n = 21) blieb die Vorgeschichte hinsichtlich kardialer Beschwerden unbekannt. Im SeQuent® Please Kollektiv klagten 78,1% (n = 153) und im Pantera Lux Kollektiv 79,8% (n = 296) über kardiale Beschwerden. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,71$).

Der systematische Vergleich beider Kollektive in Bezug auf das klinische Beschwerdebild erfolgte mittels NYHA- und CCS-Klassifikation. Hinsichtlich der NYHA-Klassifikation fand sich die Mehrheit der Patienten beider Kollektive in den NYHA-Stadien I und II. Im SeQuent® Please Kollektiv befanden sich 21,4% (n = 42) im

NYHA-Stadium I und 35,2% (n = 69) im NYHA-Stadium II. Im Pantera Lux Kollektiv waren es 32,6% (n = 121) im NYHA-Stadium I und 31,5% (n = 117) im NYHA-Stadium II. Der Vergleich beider Kollektive in Bezug auf die NYHA-Klassifikation ergab eine marginale Signifikanz ($p = 0,052$). Der Subgruppenvergleich zeigte, dass im SeQuent® Please Kollektiv signifikant weniger Patienten kardiale Beschwerden im NYHA-Stadium I angaben (Tabelle 15).

Im Vergleich mittels CCS-Klassifikation zeigte sich mit 29,1% (n = 57) im SeQuent® Please Kollektiv und 25,9% (n = 96) im Pantera Lux Kollektiv der größte Anteil in beiden Kollektiven im CCS-Stadium 0. Außerdem häufig war das CCS-Stadium IV mit 18,4% (n = 36) im SeQuent® Please Kollektiv und 24% (n = 89) im Pantera Lux Kollektiv. Der Vergleich beider Kollektive hinsichtlich CCS-Klassifikation ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,77$). Tabelle 15 zeigt den Vergleich beider Kollektive hinsichtlich der kardialen Beschwerden und der kardialen Vorgeschichte.

Die KHK wird in ihrem Schweregrad über die Anzahl der betroffenen Gefäße und die LVF definiert. Für den Vergleich des Schweregrades beider Kollektive relevant war außerdem eine ACB in der Vorgeschichte.

Der weitaus größte Anteil beider Kollektive bestand mit 81,6% (n = 160) im SeQuent® Please Kollektiv und 77,4% (n = 287) im Pantera Lux Kollektiv aus Patienten, die eine Koronare-3-Gefäßerkrankung hatten (Abbildung 4). Beim Vergleich beider Kollektive hinsichtlich der Anzahl betroffener Gefäße ergab sich ein marginal signifikanter Unterschied; ($p = 0,07$). Der Anteil der Patienten mit einer Koronaren-1-Gefäßerkrankung war im SeQuent® Please Kollektiv mit 4,6% (n = 9) signifikant kleiner als mit 10,2% (n = 38) im Pantera Lux Kollektiv.

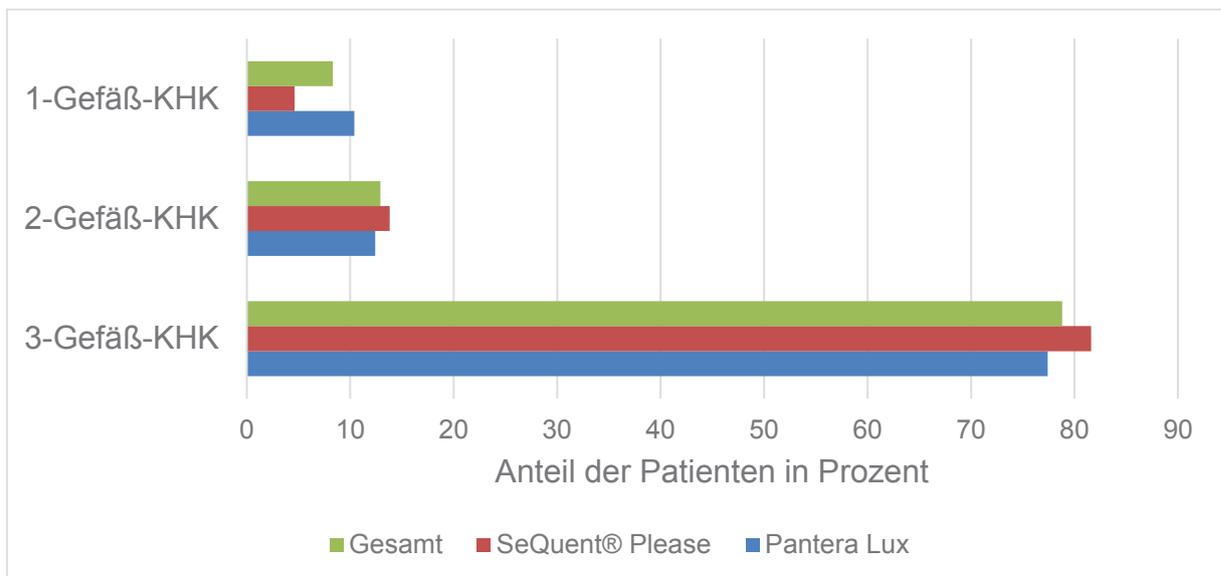


Abb. 4: Anzahl betroffener Gefäße

Anzahl betroffener Gefäße im Gesamtkollektiv, im SeQuent® Please Kollektiv und im Pantera Lux Kollektiv – Koronare Herzkrankheit (KHK)

In Bezug auf die LVF hatte mit 54,1% (n = 106) im SeQuent® Please Kollektiv und 55,3% (n = 205) im Pantera Lux Kollektiv der Hauptanteil in beiden Kollektiven eine global normale LVF (p = 0,99). Abbildung 5 zeigt die LVF der Patienten in beiden Kollektiven.

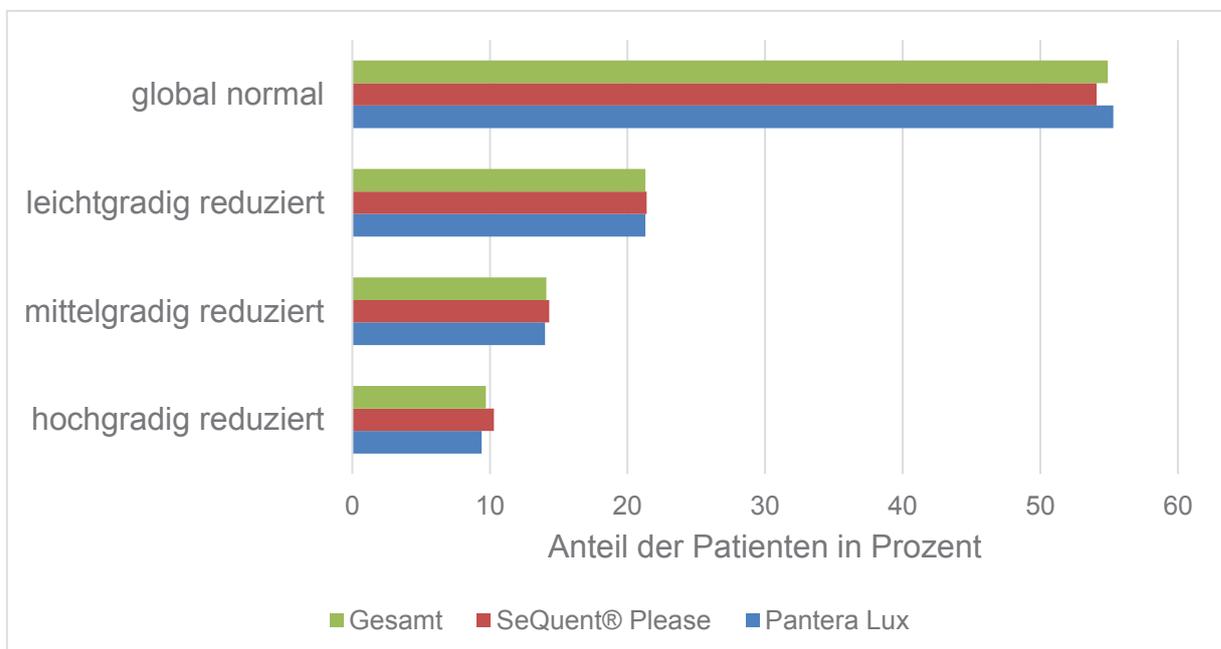


Abb. 5: Linksventrikuläre Pumpfunktion

Linksventrikuläre Pumpfunktion (LVF) der Patienten des Gesamtkollektivs, des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs

14,8% (n = 29) im SeQuent® Please Kollektiv und 20,8% (n = 77) im Pantera Lux Kollektiv hatten bereits eine ACB in der Vorgeschichte (p = 0,08). Wie Tabelle 15 zeigt, ergab sich beim Vergleich beider Kollektive hinsichtlich LVF kein signifikanter Unterschied und hinsichtlich der ACB ein marginal signifikanter Unterschied.

Tabelle 15: Klinisches Beschwerdebild und Schweregrad der koronaren Herzerkrankung

Auswertung und Vergleich des klinischen Beschwerdebildes und des Schweregrades der Koronaren Herzerkrankung des Gesamtkollektivs, des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs

	Gesamt (n = 567)	SeQuent® Please (n = 196)	Pantera Lux (n = 371)	p-Wert
Kardiale Beschwerden	79,2% (n = 449)	78,1% (n = 153)	79,8% (n = 296)	0,71
NYHA-Stadium				0,052
NYHA I	28,7% (n = 163)	21,4% (n = 42)	32,6% (n = 121)	s.
NYHA II	32,8% (n = 186)	35,2% (n = 69)	31,5% (n = 117)	n.s.
NYHA III	18% (n = 102)	20,4% (n = 40)	16,7% (n = 62)	n.s.
NYHA IV	6% (n = 34)	4,6% (n = 9)	6,7% (n = 25)	n.s.
unbekannt	14,5% (n = 82)	18,4% (n = 36)	12,4% (n = 46)	n.s.
CCS-Stadium				0,77
CCS 0	27% (n = 153)	29,1% (n = 57)	25,9% (n = 96)	n.s.
CCS I	8,1% (n = 46)	7,7% (n = 15)	8,4% (n = 31)	n.s.
CCS II	17,6% (n = 100)	17,9% (n = 35)	17,5% (n = 65)	n.s.
CCS III	12,3% (n = 70)	12,2% (n = 24)	12,4% (n = 46)	n.s.
CCS IV	22% (n = 125)	18,4% (n = 36)	24% (n = 89)	n.s.
atypische AP	1,2% (n = 7)	1,5% (n = 3)	1,1% (n = 4)	n.s.
unbekannt	11,6% (n = 66)	13,3% (n = 26)	10,8% (n = 40)	n.s.
KHK				0,07
1-Gefäß-KHK	8,3% (n = 47)	4,6% (n = 9)	10,2% (n = 38)	s.
2-Gefäß-KHK	12,9% (n = 73)	13,8% (n = 27)	12,4% (n = 46)	n.s.
3-Gefäß-KHK	78,8% (n = 447)	81,6% (n = 160)	77,4% (n = 287)	n.s.
LVF				0,99
global normal	54,9% (n = 311)	54,1% (n = 106)	55,3% (n = 205)	n.s.
leichtgradig red.	21,3% (n = 121)	21,4% (n = 42)	21,3% (n = 79)	n.s.
mittelgradig red.	14,1% (n = 80)	14,3% (n = 28)	14% (n = 52)	n.s.
hochgradig red.	9,7% (n = 55)	10,2% (n = 20)	9,4% (n = 35)	n.s.

ACB	18,7% (n = 106)	14,8% (n = 29)	20,8% (n = 77)	0,08
------------	-----------------	----------------	----------------	------

n = Anzahl der Patienten, s. = signifikant, n.s. = nicht signifikant, New York Heart Association (NYHA), Canadian Cardiovascular Society (CCS), Angina Pectoris (AP), Koronare Herzkrankheit (KHK), Linksventrikuläre Pumpfunktion (LVF), red. = reduziert, Aortokoronare Bypassoperation (ACB)

Zielgefäß und Indikation der DEB-Intervention

Hinsichtlich des Zielgefäßes wurde unterschieden zwischen HST, RIVA, RCX, RCA, Ramus intermedius, venöses Bypassgefäß und arterielles Bypassgefäß. Mit 34,7% (n = 68) im SeQuent® Please Kollektiv und 38,3% (n = 142) im Pantera Lux Kollektiv war der RIVA in beiden Kollektiven das am häufigsten intervenierte Gefäß (Abbildung 6). Außerdem häufig wurde bei insgesamt 30,9% (n = 175) der Patienten im RCA und bei insgesamt 22,2% (n = 126) der Patienten im RCX mittels DEB interveniert. Wie Tabelle 16 zeigt, ergab sich beim Vergleich beider Kollektive hinsichtlich des Zielgefäßes kein signifikanter Unterschied (p = 0,27).

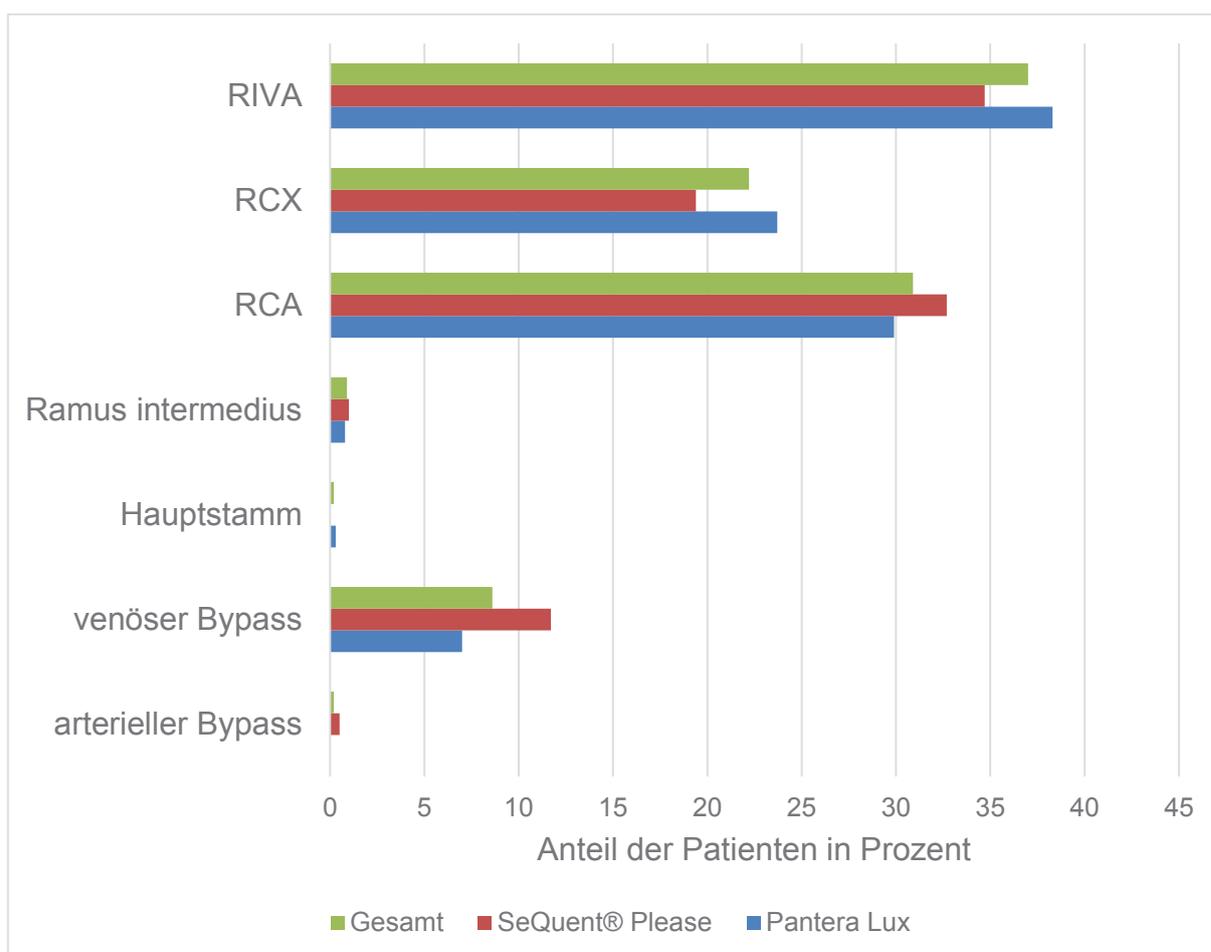


Abb. 6: Zielgefäß

Zielgefäß der DEB-Intervention im Gesamtkollektiv, im SeQuent® Please Kollektiv und im Pantera Lux Kollektiv – Ramus interventricularis anterior (RIVA), Ramus circumflexus (RCX), Right coronary artery (RCA)

Zum Zeitpunkt der Intervention lag bei 27,6% (n = 54) der Patienten des SeQuent® Please Kollektivs und bei 30,2% (n = 112) der Patienten des Pantera Lux Kollektivs ein ACS vor (p = 0,51).

Für die DEB-Intervention gab es verschiedene Indikationen. Es wurde unterschieden zwischen ISR in einem BMS, ISR in einem DES, CTO, *de-novo-Läsion*, Bifurkationsstenose und ISR in einem nicht bekannten Stent. Die in beiden Kollektiven häufigste Indikation war mit 48% (n = 94) im SeQuent® Please Kollektiv und 45,8% (n = 170) im Pantera Lux Kollektiv die ISR in einem BMS. Außerdem häufig wurde im Se-Quent® Please Kollektiv zu 26,5% (n = 52) und im Pantera Lux Kollektiv zu 22,9% (n = 85) aufgrund einer ISR in einem DES interveniert.

Bei insgesamt 13,6% (n = 77) wurde eine *de-novo-Läsion*, bei insgesamt 9,9% (n = 56) eine Bifurkationsstenose und bei insgesamt 0,9% (n = 5) der Patienten wurde eine CTO interventionell behandelt. Bei insgesamt 4,9% (n = 28) der Patienten wurde eine ISR interventionell behandelt, bei der der Stent unbekannt blieb (Abbildung 7).

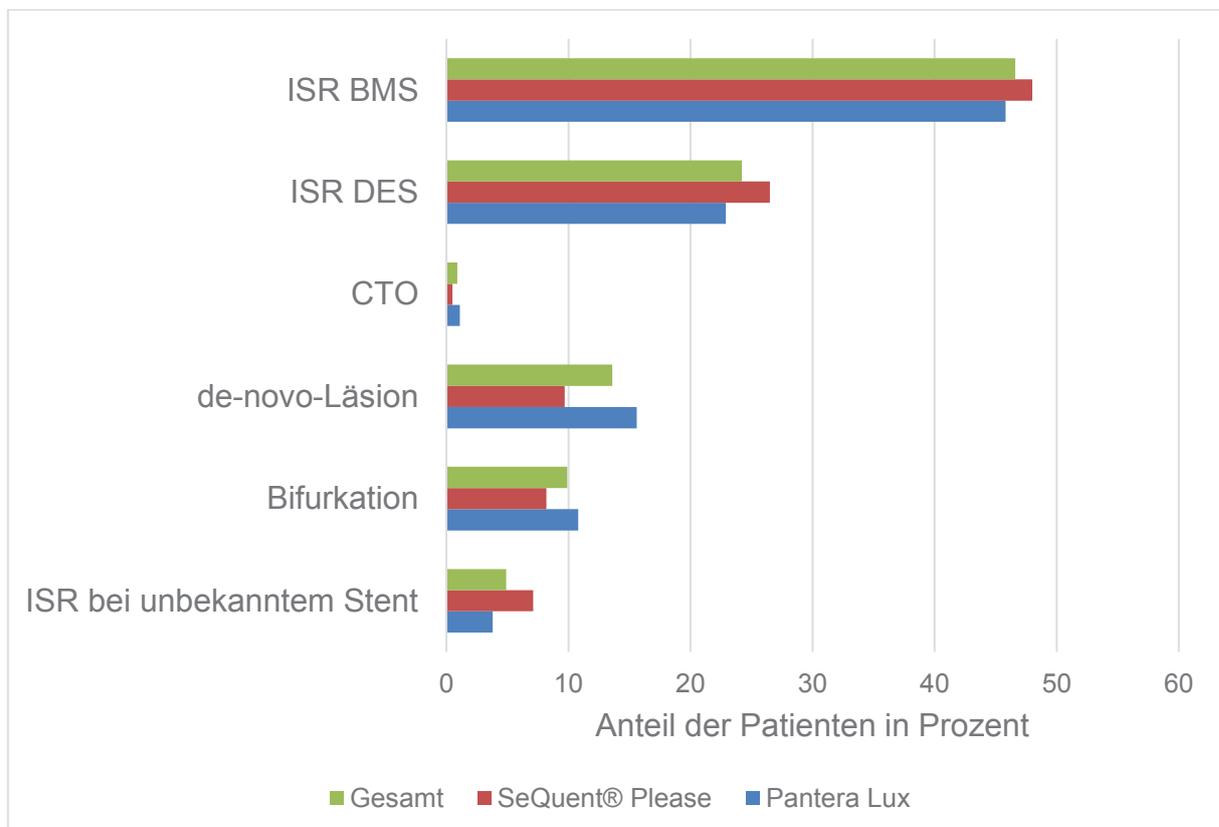


Abb. 7: Indikation

Indikation der DEB-Intervention im Gesamtkollektiv, im SeQuent® Please Kollektiv und im Pantera Lux Kollektiv – In-Stent-Restenose (ISR), Bare metal stent (BMS), Drug eluting stent (DES), Chronic total occlusion (CTO)

Wie Tabelle 16 zeigt, war der Unterschied zwischen beiden Kollektiven in Bezug auf die Indikation nicht signifikant ($p = 0,13$).

Tabelle 16: Zielgefäß und Indikation der DEB-Intervention

Auswertung und Vergleich des Zielgefäßes und der Indikation der Drug eluting balloon (DEB)-Intervention im Gesamtkollektiv, im SeQuent® Please Kollektiv und im Pantera Lux Kollektiv

	Gesamt (n = 567)	SeQuent® Plea- se (n = 196)	Pantera Lux (n = 371)	p-Wert
Zielgefäß				0,27
RIVA	37% (n = 210)	34,7% (n = 68)	38,3% (n = 142)	n.s.
RCX	22,2% (n = 126)	19,4% (n = 38)	23,7% (n = 88)	n.s.
RCA	30,9% (n = 175)	32,7% (n = 64)	29,9% (n = 111)	n.s.
Ramus intermed.	0,9% (n = 5)	1% (n = 2)	0,8% (n = 3)	n.s.
Hauptstamm	0,2% (n = 1)	0% (n = 0)	0,3% (n = 1)	n.s.
venöser Bypass	8,6% (n = 49)	11,7% (n = 23)	7% (n = 26)	n.s.
arterieller Bypass	0,2% (n = 1)	0,5% (n = 1)	0% (n = 0)	n.s.
ACS	29,3% (n = 166)	27,6% (n = 54)	30,2% (n = 112)	0,51
Indikation				0,13
ISR BMS	46,6% (n = 264)	48% (n = 94)	45,8% (n = 170)	n.s.
ISR DES	24,2% (n = 137)	26,5% (n = 52)	22,9% (n = 85)	n.s.
CTO	0,9% (n = 5)	0,5% (n = 1)	1,1% (n = 4)	n.s.
de-novo-Läsion	13,6% (n = 77)	9,7% (n = 19)	15,6% (n = 58)	n.s.
Bifurkation	9,9% (n = 56)	8,2% (n = 16)	10,8% (n = 40)	n.s.
ISR bei unbe- kanntem Stent	4,9% (n = 28)	7,1% (n = 14)	3,8% (n = 14)	n.s.

n = Anzahl der Patienten, s. = signifikant, n.s. = nicht signifikant, Ramus interventricularis anterior (RIVA), Ramus circumflexus (RCX), Right coronary artery (RCA), Ramus intermedius (Ramus intermed.), Akutes Koronarsyndrom (ACS), In-Stent-Restenose (ISR), Bare metal stent (BMS), Drug eluting stent (DES), Chronic total occlusion (CTO)

Die DEB-Intervention

Es wurde ausgewertet, wie viele DEBs in beiden Kollektiven während einer Intervention verwendet wurden. Bei 86,7% (n = 170) der Patienten des SeQuent® Please Kollektivs und bei 93,8% (n = 348) der Patienten des Pantera Lux Kollektivs wurde nur ein DEB verwendet. In beiden Kollektiven wurden bei einem kleinen Anteil der Patienten mehrere DEBs verwendet (Tabelle 17).

In Bezug auf die Anzahl verwendeter DEBs ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven (p = 0,007). Bei den Patienten des SeQuent® Please Kollektivs wurden während der Intervention signifikant häufiger zwei DEBs verwendet.

Das Ergebnis der DEB-Intervention wurde mit „erfolgreich“, „teilerfolgreich“ oder „nicht erfolgreich“ bewertet. Die DEB-Intervention mittels SeQuent® Please war zu 95,4% (n = 187) der Fälle und die DEB-Intervention mittels Pantera Lux war zu 97,6% (n = 362) der Fälle erfolgreich. Wie Tabelle 17 zeigt, ergab sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven (p = 0,38).

Bei der Häufigkeit periinterventionell aufgetretener Gefäßdissektionen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Ballons (p = 0,32). Bei Interventionen mittels SeQuent® Please kam es in 5,1% (n = 10) der Fälle und bei Interventionen mittels Pantera Lux in 7,3% (n = 27) der Fälle zu einer Gefäßdissektion (Tabelle 17).

Der DEB konnte mit anderen interventionellen Werkzeugen kombiniert werden. Die möglichen Kombinationen DEB allein, DEB plus BMS, DEB plus DES, DEB plus BMS /DES in einer Bifurkationsstenose wurden erfasst. Mit insgesamt 82,2% (n = 466) kam zum größten Teil der DEB allein ohne weitere interventionelle Werkzeuge zum Einsatz. Wie Tabelle 17 zeigt, ergab sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven (p = 0,89).

Tabelle 17: Auswertung interventionsbezogener Daten

Auswertung und Vergleich interventionsbezogener Daten des Gesamtkollektivs, des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs: Anzahl verwendeter Drug eluting balloons (DEB), Ergebnis der Intervention, Häufigkeit periinterventionell aufgetretener Gefäßdissektionen, Kombination des DEB mit anderen interventionellen Werkzeugen

	Gesamt (n = 567)	SeQuent® Please (n = 196)	Pantera Lux (n = 371)	p- Wert
Anzahl verwendeter DEBs				0,007
1 DEB	91,4% (n = 518)	86,7% (n = 170)	93,8% (n = 348)	s.
2 DEBs	6,5% (n = 37)	11,2% (n = 22)	4% (n = 15)	s.
3 DEBs	1,8% (n = 10)	2% (n = 4)	1,6% (n = 6)	n.s.
4 DEBs	0,4% (n = 2)	0% (n = 0)	0,5% (n = 2)	n.s.
Ergebnis der Intervention				0,38
nicht erfolgreich	0,4% (n = 2)	0,5% (n = 1)	0,3% (n = 1)	n.s.
teilerfolgreich	2,8% (n = 16)	4,1% (n = 8)	2,2% (n = 8)	n.s.
erfolgreich	96,8% (n = 549)	95,4% (n = 187)	97,6% (n = 362)	n.s.
Dissektion	6,5% (n = 37)	5,1% (n = 10)	7,3% (n = 27)	0,32
Kombination				0,89
DEB allein	82,2% (n = 466)	84,2% (n = 165)	81,1% (n = 301)	n.s.
DEB + BMS	6,7% (n = 38)	5,6% (n = 11)	7,3% (n = 27)	n.s.
DEB + DES	5,8% (n = 33)	5,6% (n = 11)	5,9% (n = 22)	n.s.
DEB + BMS/ Bif	2,6% (n = 15)	2,0% (n = 4)	3,0% (n = 11)	n.s.
DEB + DES/ Bif	2,6% (n = 15)	2,6% (n = 5)	2,7% (n = 10)	n.s.

n = Anzahl der Patienten, s. = signifikant, n.s. = nicht signifikant, Drug eluting balloon (DEB), Bare metal stent (BMS), Drug eluting stent (DES), Bifurkation (Bif)

Ausgewertet und verglichen wurden außerdem der Diameter und die Länge der verwendeten DEBs sowie ihre Inflationsdrücke und –Zeiten. Der verwendete SeQuent® Please Ballon hatte im Durchschnitt einen Diameter von $3,06 \pm 0,47$ mm und eine Länge von $17,79 \pm 2,5$ mm. Im Vergleich dazu hatte der verwendete Pantera Lux Ballon im Durchschnitt einen Diameter von $3,03 \pm 0,46$ mm und eine Länge von $16,78 \pm 2,53$ mm. Der Vergleich der DEB-Länge ergab einen hoch signifikanten Unterschied zwischen beiden Ballons ($p < 0,0001$).

Der Inflationsdruck und die Inflationsdauer des SeQuent® Please Ballons betragen im Durchschnitt $10,95 \pm 3,64$ atm und $46,36 \pm 13,7$ sek.

Der Inflationsdruck und die Inflationsdauer des Pantera Lux Ballons betragen im Vergleich dazu $10,49 \pm 3,45$ atm und $48,97 \pm 12,66$ sek. Der Vergleich der Inflationszeiten ergab einen signifikanten Unterschied ($p = 0,024$). Tabelle 18 zeigt den Vergleich beider Kollektive hinsichtlich interventionsbezogener Daten.

Tabelle 18: Intervention

Auswertung und Vergleich von Diameter, Länge, Inflationsdruck und Inflationszeit des Drug eluting balloons (DEB) im Gesamtkollektiv, im SeQuent® Please Kollektiv und im Pantera Lux Kollektiv

	Gesamt	SeQuent® Please	Pantera Lux	p-Wert
DEB-Diameter (mm)	$3,05 \pm 0,47$	$3,06 \pm 0,47$	$3,03 \pm 0,46$	0,58
DEB-Länge (mm)	$17,22 \pm 2,63$	$17,79 \pm 2,5$	$16,78 \pm 2,53$	<0,0001
Inflationsdruck (atm)	$10,72 \pm 3,55$	$10,95 \pm 3,64$	$10,49 \pm 3,45$	0,14
Inflationszeit (sek)	$47,93 \pm 13,38$	$46,36 \pm 13,7$	$48,97 \pm 12,66$	0,024

Angabe als Mittelwert \pm einfacher Standardabweichung, Millimeter (mm), physikalische Atmosphäre (atm), Sekunde (sek)

Thrombozytenaggregationshemmung

Hinsichtlich der TAH, die alle Patienten postinterventionell erhielten, wurden sowohl die Dauer der Gabe als auch die Kombination der Medikamente registriert und verglichen.

Die Patienten des SeQuent® Please Kollektivs erhielten im Durchschnitt für $6,95 \pm 4,88$ Monate und die Patienten des Pantera Lux Kollektivs im Durchschnitt für $5,91 \pm 5,01$ Monate eine TAH ($p = 0,018$). Die Patienten des SeQuent® Please Kollektivs erhielten im Durchschnitt signifikant länger eine TAH als die Patienten des Pantera Lux Kollektivs. Tabelle 19 zeigt den Vergleich beider Kollektive in Bezug auf die Dauer der TAH.

Tabelle 19: Dauer der Thrombozytenaggregationshemmung

Auswertung und Vergleich der Dauer der Thrombozytenaggregationshemmung im Gesamtkollektiv, im SeQuent® Please Kollektiv und im Pantera Lux Kollektiv

	Gesamt	SeQuent® Please	Pantera Lux	p-Wert
Dauer TAH (Monate)	6,28 ± 4,98	6,95 ± 4,88	5,91 ± 5,01	0,018

Angabe der Dauer als Mittelwert ± einfache Standardabweichung in Monaten, Thrombozytenaggregationshemmung (TAH)

Wie in Tabelle 20 dargestellt wird, unterscheiden sich beide Kollektive in Bezug auf die Kombination der Medikamente hoch signifikant voneinander ($p < 0,0001$). Der größte Anteil der Patienten erhielt in beiden Kollektiven ASS und Clopidogrel. Im SeQuent® Please Kollektiv waren es mit 54,4% ($n = 106$) allerdings signifikant weniger Patienten als im Pantera Lux Kollektiv mit 71,4% ($n = 265$). Außerdem häufig war die Kombination aus ASS und Prasugrel mit 18,5% ($n = 36$) im SeQuent® Please Kollektiv und mit 12,9% ($n = 48$) im Pantera Lux Kollektiv. Im SeQuent® Please Kollektiv gab es mit anteilig 6,2% ($n = 12$) signifikant mehr Patienten, die ASS und Ticagrelor erhielten, als mit anteilig 0,3% ($n = 1$) im Pantera Lux Kollektiv. Der Anteil der Patienten, die ASS, Clopidogrel und Marcumar erhielten, war im SeQuent® Please Kollektiv mit 16,9% ($n = 33$) signifikant größer als mit 10,2% ($n = 38$) im Pantera Lux Kollektiv. Der Anteil der Patienten, die ASS, Prasugrel und Marcumar erhielten, war im SeQuent® Please Kollektiv signifikant größer als im Pantera Lux Kollektiv. Der Anteil der Patienten, die Clopidogrel und Marcumar erhielten, war im SeQuent® Please Kollektiv signifikant kleiner als im Pantera Lux Kollektiv.

Tabelle 20: Medikamente zur Thrombozytenaggregationshemmung

Auswertung und Vergleich der Medikamente zur Thrombozytenaggregationshemmung im Gesamtkollektiv, im SeQuent® Please Kollektiv und im Pantera Lux Kollektiv

	Gesamt (n = 567)	SeQuent® Please (n = 196)	Pantera Lux (n = 371)	p- Wert
Thrombozytenaggregationshemmung				<0,0001
ASS + Clopidogrel	65,5% (n = 371)	54,4% (n = 106)	71,4% (n = 265)	s.
ASS + Prasugrel	14,8% (n = 84)	18,5% (n = 36)	12,9% (n = 48)	n.s.
ASS + Ticagrelor	2,3% (n = 13)	6,2% (n = 12)	0,3% (n = 1)	s.
ASS Monotherapie	0,2 (n = 1)	0% (n = 0)	0,3% (n = 1)	n.s.
ASS + Clopidogrel + Marcumar	12,5% (n = 71)	16,9% (n = 33)	10,2% (n = 38)	s.
ASS + Prasugrel + Marcumar	0,7% (n = 4)	2,1% (n = 4)	0% (n = 0)	s.
ASS + Ticagrelor + Marcumar	0,4% (n = 2)	0,5% (n = 1)	0,3% (n = 1)	n.s.
Clopidogrel + Marcumar	3,2% (n = 18)	1% (n = 2)	4,3% (n = 16)	s.
Prasugrel + Marcumar	0,2% (n = 1)	0% (n = 0)	0,3% (n = 1)	n.s.
Clopidogrel doppelte Dosis	0,2% (n = 1)	0,5% (n = 1)	0% (n = 0)	n.s.

n = Anzahl der Patienten, s. = signifikant, n.s. = nicht signifikant, Acetylsalicylsäure (ASS)

3.1.2 Periinterventionelle Komplikationen

Als periinterventionell aufgetretene Komplikationen wurden ACS, CPR, notfallmäßige ACB und kardialer Tod erfasst und definiert als MACE.

Die Gesamtkomplikationsrate betrug 1,6%. Das heißt, es traten bei insgesamt 9 Patienten des gesamten Kollektivs MACE-relevante Komplikationen auf. Die am häufigsten aufgetretene Komplikation war mit 1,5% (n = 3) im SeQuent® Please Kollektiv und 1,1% (n = 4) im Pantera Lux Kollektiv die CPR. Periinterventionell verstarben im SeQuent® Please Kollektiv drei Patienten und ein Patient erlitt ein ACS. Im Pantera Lux Kollektiv verstarb ein Patient und zwei Patienten erlitten ein ACS.

Im gesamten Patientenkollektiv wurde periinterventionell bei keinem Patienten eine ACB durchgeführt. Abbildung 8 zeigt die periinterventionell aufgetretenen Komplikationen in beiden Kollektiven.

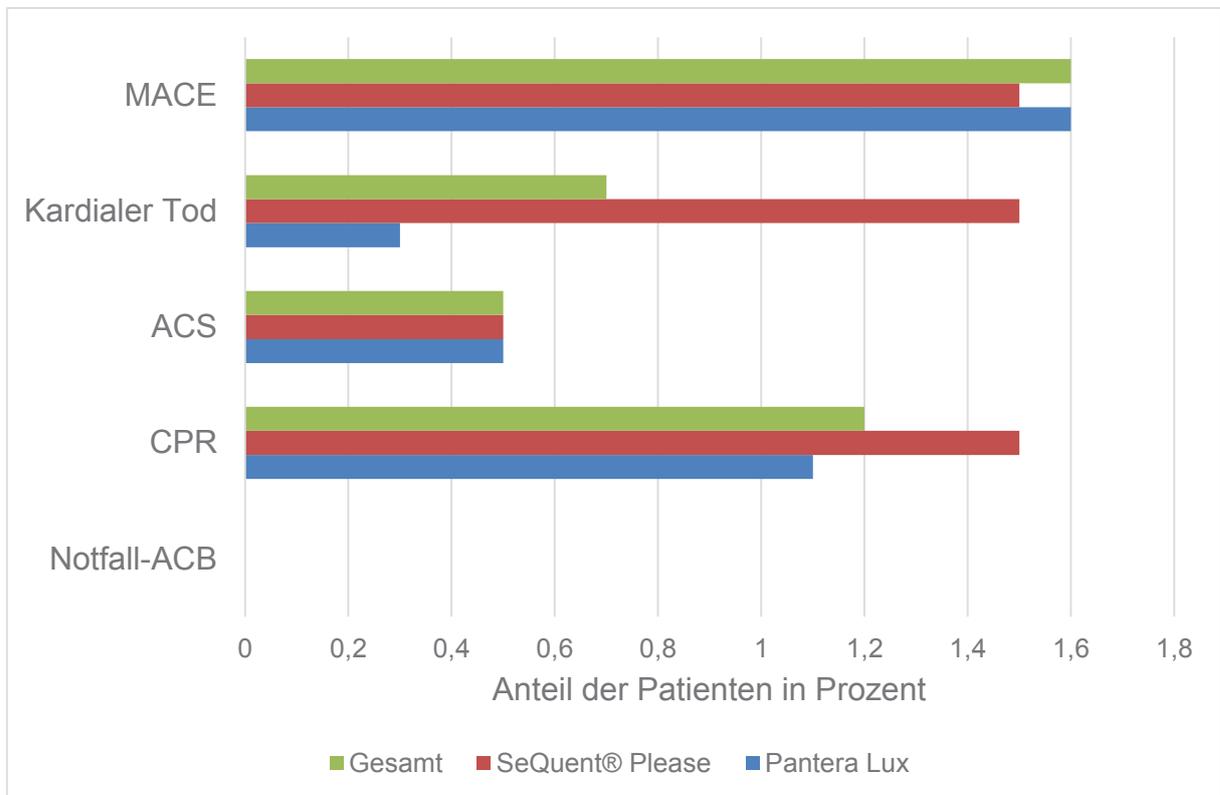


Abb. 8: Periinterventionelle Komplikationen

Periinterventionelle Komplikationen des Gesamtkollektivs, des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs – Major adverse cardiac event (MACE), Akutes Koronarsyndrom (ACS), Kardiopulmonale Reanimation (CPR), Aortokoronare Bypassoperation (ACB)

Wie Tabelle 21 zeigt, gab es hinsichtlich periinterventionell aufgetretener Komplikationen lediglich beim Anteil verstorbenen Patienten einen marginal signifikanten Unterschied zwischen beiden Kollektiven ($p = 0,09$).

Tabelle 21: Auswertung periinterventioneller Komplikationen

Auswertung und Vergleich periinterventioneller Komplikationen des Gesamtkollektivs, des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs

	Gesamt (n = 567)	SeQuent® Please (n = 196)	Pantera Lux (n = 371)	p- Wert
MACE	1,6% (n = 9)	1,5% (n = 3)	1,6% (n = 6)	0,94
Kardialer Tod	0,7% (n = 4)	1,5% (n = 3)	0,3% (n = 1)	0,09
ACS	0,5% (n = 3)	0,5% (n = 1)	0,5% (n = 2)	0,96
CPR	1,2% (n = 7)	1,5% (n = 3)	1,1% (n = 4)	0,64
Notfall-ACB	keine			

n = Anzahl der Patienten, Major adverse cardiac event (MACE), Akutes Koronarsyndrom (ACS), Kardiopulmonale Reanimation (CPR), Aortokoronare Bypassoperation (ACB)

3.1.3 Follow-up

Es gingen insgesamt 434 Patienten in das Follow-up ein, davon 144 Patienten im SeQuent® Please Kollektiv und 290 Patienten im Pantera Lux Kollektiv. In Abhängigkeit von der kardialen Beschwerdesymptomatik und dem kardiovaskulären Risikoprofil wurde die Nachuntersuchung mittels Koronarangiographie oder nicht-invasiver Diagnostik durchgeführt. Bei insgesamt 358 Patienten konnte der Koronarstatus im Verlauf mittels einer Koronarangiographie beurteilt werden. 76 Patienten, die keine Koronarangiographie erhielten, wurden über die kardiale Belastbarkeit oder nicht-invasive Diagnostik beurteilt. Insgesamt 22,9% (n = 130) der Patienten konnten im Verlauf nicht beurteilt werden. Diese Patienten wurden unter *lost for Follow-up* geführt und gingen nicht in die Auswertung des Follow-up ein. Im SeQuent® Please Kollektiv blieben 25% (n = 49) und im Pantera Lux Kollektiv 21,8% (n = 81) der Patienten *lost for Follow-up* ($p = 0,39$).

Um die Ergebnisse der beiden DEBs in Bezug auf ihre Langzeiteffektivität zu vergleichen, wurde registriert, ob die Patienten bei ihrer Wiedervorstellung über kardiale Beschwerden klagten. Es gaben 47,2% (n = 68) des SeQuent® Please Kollektivs und 54,8% (n = 159) des Pantera Lux Kollektivs kardiale Beschwerden an ($p = 0,14$).

Zum Vergleich der im Follow-up aufgetretenen Ereignisse wurden primäre und sekundäre Endpunkte definiert und erfasst. Zusammengefasst werden alle im Follow-up registrierten Ereignisse als MACE.

Als primäre Endpunkte definiert wurden ACS, ACB und kardialer Tod. Als sekundäre Endpunkte definiert wurden TVR und TLR. Für die Erfassung der sekundären Endpunkte kamen nur Patienten in Frage, deren Koronarstatus mittels Koronarangiographie untersucht wurde.

Ein MACE im Follow-up wurde bei insgesamt 27% (n = 117) der Patienten registriert. Anteilig gab es im SeQuent® Please Kollektiv mehr MACEs als im Pantera Lux Kollektiv. Im SeQuent® Please Kollektiv erlitten 29,9% (n = 43) und im Pantera Lux Kollektiv 25,5% (n = 74) der Patienten ein MACE. Wie Tabelle 22 zeigt, ergab der Vergleich beider Kollektive anhand der Anzahl aufgetretener MACEs keinen signifikanten Unterschied (p = 0,34). Abbildung 9 zeigt die primären Endpunkte des Follow-up beider Kollektive.

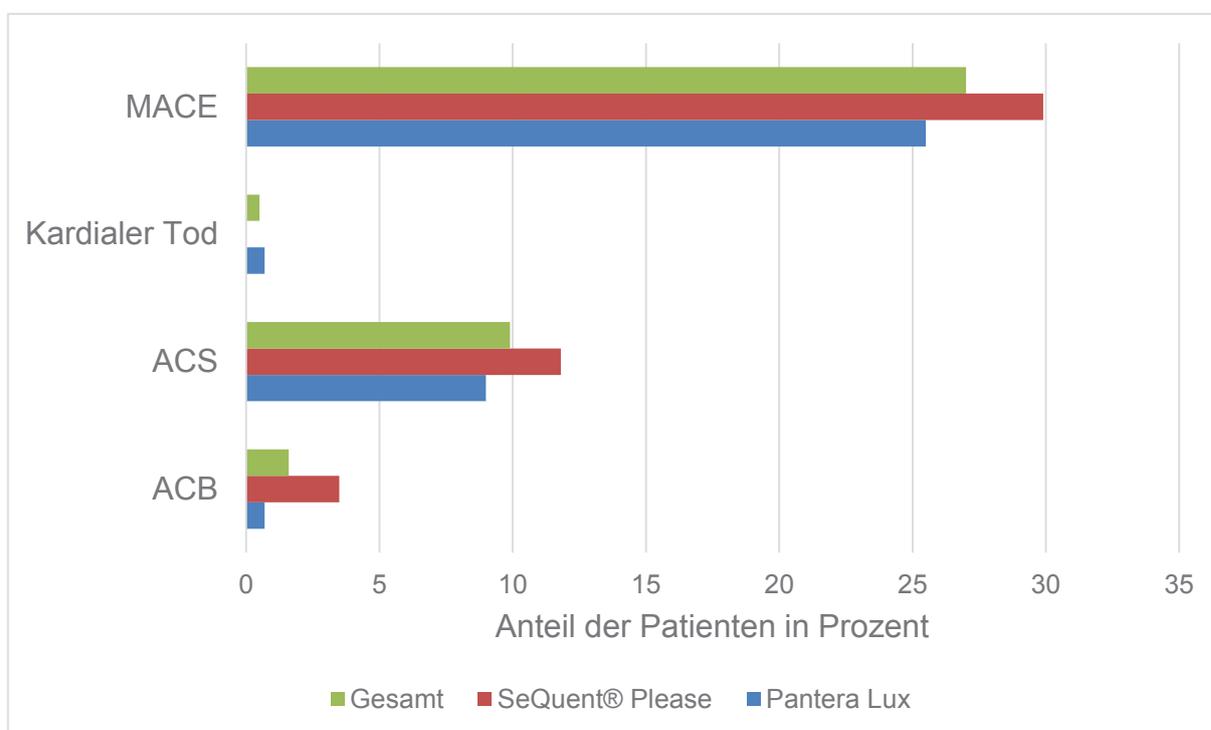


Abb. 9: Primäre Endpunkte

Primäre Endpunkte im Follow-up des Gesamtkollektivs, des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs – Major adverse cardiac event (MACE), Akutes Koronarsyndrom (ACS), Aortokoronare Bypassoperation (ACB)

Die primären Endpunkte betreffend, wurden im Follow-up des gesamten Kollektivs zwei Todesfälle kardialer Ursache erfasst. Beide Patienten stammen aus dem Pantera Lux Kollektiv. Der Vergleich beider Kollektive hinsichtlich des Anteils aufgetretener Todesfälle kardialer Ursache ergab keine Signifikanz (p = 0,32). Außerdem wurden im gesamten Kollektiv 5 Todesfälle nicht kardialer Ursache registriert.

Im SeQuent® Please Kollektiv gab es mit 11,8% (n = 17) mehr ACSs als mit 9% (n = 26) im Pantera Lux Kollektiv. Der Vergleich beider Kollektive hinsichtlich ACSs ergab keine Signifikanz (p = 0,351). Der Vergleich beider Kollektive anhand des Anteils durchgeführter ACBs ergab einen signifikanten Unterschied (p = 0,03). Im Se-Quent® Please Kollektiv war es mit 3,5% (n = 5) ein signifikant größerer Anteil an Patienten, die einen Aortokoronaren Bypass erhielten als mit 0,7% (n = 2) im Pantera Lux Kollektiv (Tabelle 22).

Tabelle 22: Auswertung des Follow-up

Auswertung und Vergleich des Follow-up des Gesamtkollektivs, des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs: kardiale Beschwerden im Follow-up, Major adverse cardiac events (MACE) im Follow-up, Primäre Endpunkte im Follow-up und lost for Follow-up

	Gesamt (n = 434)	SeQuent® Please (n = 144)	Pantera Lux (n = 290)	p-Wert
Kardiale Beschwerden	52,3% (n = 227)	47,2% (n = 68)	54,8% (n = 159)	0,14
MACE	27% (n = 117)	29,9% (n = 43)	25,5% (n = 74)	0,34
Kardialer Tod	0,5% (n = 2)	0% (n = 0)	0,7% (n = 2)	0,32
ACS	9,9% (n = 43)	11,8% (n = 17)	9% (n = 26)	0,35
ACB	1,6% (n = 7)	3,5% (n = 5)	0,7% (n = 2)	0,03
Lost for Follow- up	22,9% (n = 130)	25% (n = 49)	21,8% (n = 81)	0,39

n = Anzahl der Patienten, Major adverse cardiac event (MACE), Akutes Koronarsyndrom (ACS), Aortokoronare Bypassoperation (ACB)

Die sekundären Endpunkte des Follow-up betreffend, wurde festgestellt, dass 26,8% (n = 96) des Gesamtkollektivs eine TVR und 14,5% (n = 52) des Gesamtkollektivs eine TLR erlitten (Abbildung 10).

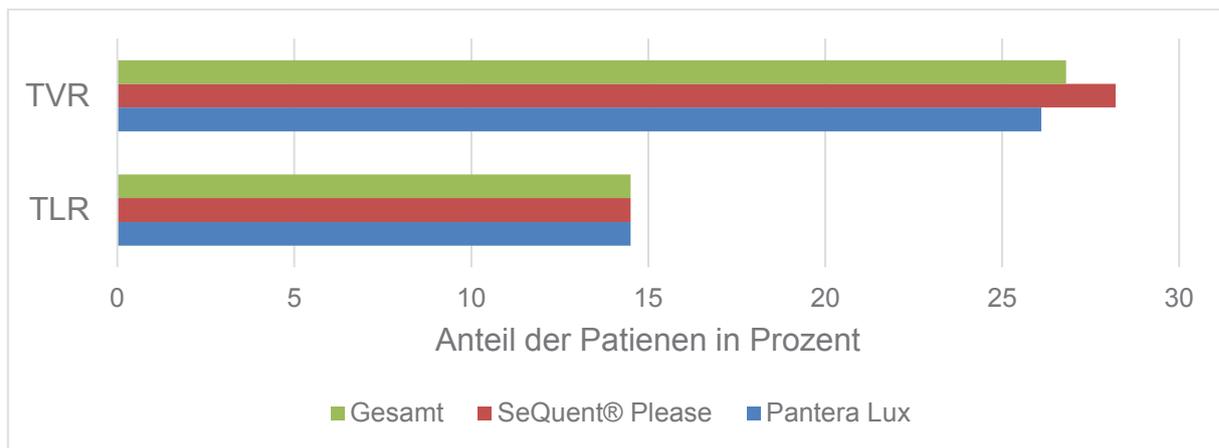


Abb. 10: Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte im Follow-up des Gesamtkollektivs, des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs – Total vessel revascularisation (TVR), Total lesion revascularisation (TLR)

Bei 28,2% (n = 33) der Patienten des SeQuent® Please Kollektivs und bei 26,1% (n = 63) der Patienten des Pantera Lux Kollektivs kam es zu einer TVR. Der Vergleich beider Kollektive anhand der Anzahl aufgetretener TVRs ergab keine Signifikanz (p = 0,68). Mit 14,5% (n = 17 im SeQuent® Please Kollektiv und n = 35 im Pantera Lux Kollektiv) war der Anteil der Patienten, bei denen es zu einer TLR kam, in beiden Kollektiven gleich (Tabelle 23).

Tabelle 23: Sekundäre Endpunkte

Auswertung und Vergleich der sekundären Endpunkte im Follow-up des Gesamtkollektivs, des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs

	Gesamt (n = 358)	SeQuent® Please (n = 117)	Pantera Lux (n = 241)	p-Wert
TVR	26,8% (n = 96)	28,2% (n = 33)	26,1% (n = 63)	0,68
TLR	14,5% (n = 52)	14,5% (n = 17)	14,5% (n = 35)	0,99

n = Anzahl der Patienten, Total vessel revascularisation (TVR), Total lesion revascularisation (TLR)

3.1.4 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

Im SeQuent® Please Kollektiv gab es 43 Patienten, die im Follow-up ein MACE erlitten, und 101 Patienten, bei denen kein MACE beobachtet wurde, die als zensierte Fälle definiert wurden. Im Pantera Lux Kollektiv gab es 74 Patienten, die im Follow-up ein MACE erlitten, und 216 Patienten, bei denen kein MACE beobachtet wurde, die als zensierte Fälle definiert wurden.

Der Vergleich der beiden Überlebenskurven, die das kumulative MACE-freie Überleben im zeitlichen Verlauf abbilden, ergab einen signifikanten Unterschied zwischen dem SeQuent® Please und dem Pantera Lux Kollektiv ($p = 0,046$). Abbildung 11 zeigt die Überlebenskurven der beiden Kollektive.

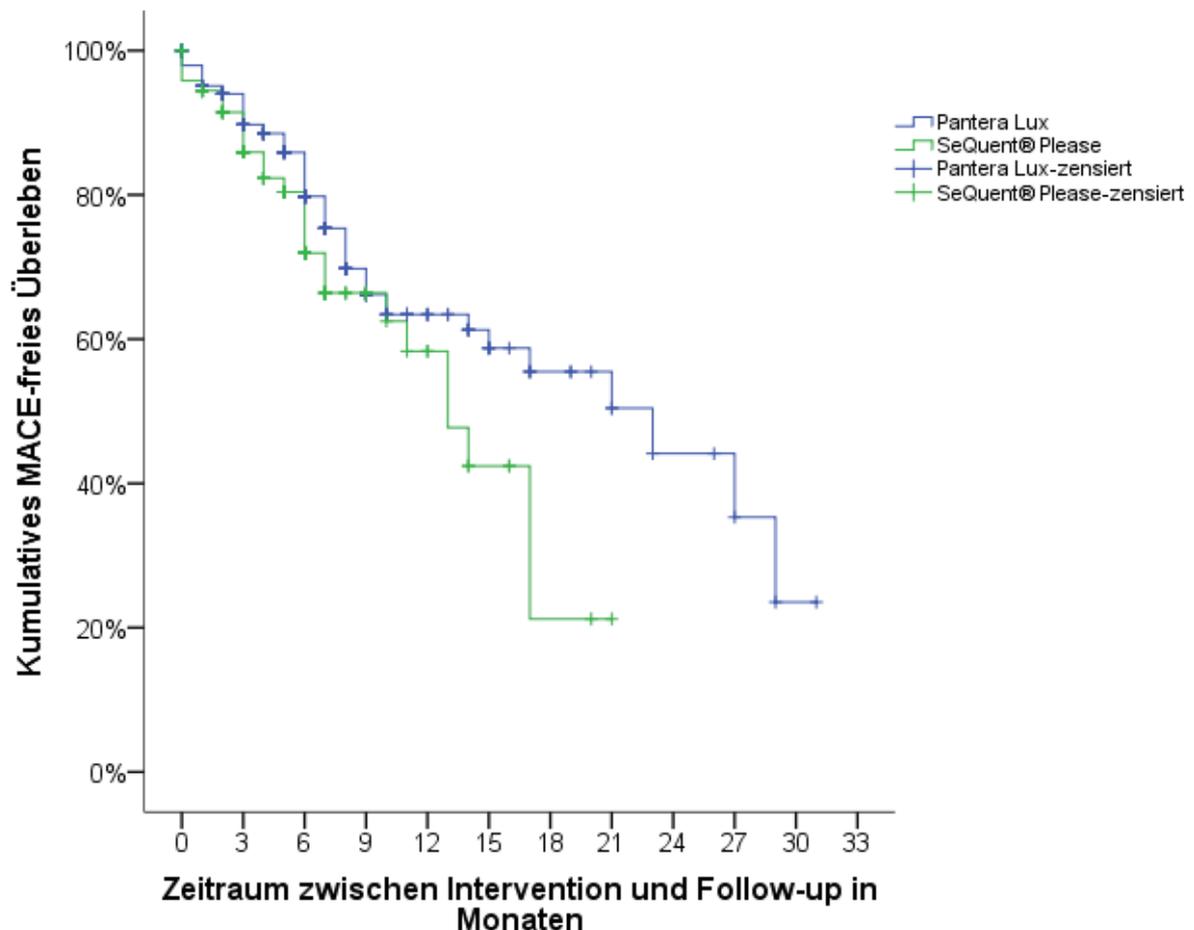


Abb. 11: Kumulatives MACE-freies Überleben nach Kaplan-Meier

Kaplan-Meier-Analyse des kumulativen Major adverse cardiac event (MACE)-freien Überlebens der Patienten des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs – MACE wurde als Ereignis definiert. Patienten, die im Beobachtungszeitraum kein MACE erlitten oder aus einem anderen Grund aus der Beobachtung ausschieden, wurden als zensierte Fälle definiert.

Ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Kurvenverläufe, die das kumulative MACE-freie Überleben abbilden, impliziert einen signifikanten Unterschied zwischen den mittleren MACE-freien Überlebenszeiten beider Kollektive. Die mittlere MACE-freie Überlebenszeit aller Patienten, die mit einem der untersuchten DEBs behandelt wurden, betrug im Mittel 17,59 (95% KI: 15,6-19,6) Monate und im Median 17 (95% KI: 11,2-22,8) Monate. Die Patienten des SeQuent® Please Kollektivs zeigten ein MACE-freies Überleben von im Mittel 12,41 (95% KI: 10,6-14,2) Monaten und im Median von 13 (95% KI: 9,7-16,3) Monaten.

Die Patienten des Pantera Lux Kollektivs zeigten ein MACE-freies Überleben von im Mittel 18,92 (95% KI: 16,6-21,2) Monaten und im Median 23 (95% KI: 14,1-31,9) Monaten. Die Patienten des SeQuent® Please Kollektivs hatten eine signifikant kürzere mittlere MACE-freie Überlebenszeit als die Patienten des Pantera Lux Kollektivs. Tabelle 24 zeigt die mittleren MACE-freien Überlebenszeiten der beiden Kollektive.

Tabelle 24: MACE-freie Überlebenszeit

Auswertung und Vergleich der mittleren Major adverse cardiac event (MACE)-freien Überlebenszeit des Gesamtkollektivs, des SeQuent® Please Kollektivs und des Pantera Lux Kollektivs

	Gesamt	SeQuent® Please	Pantera Lux	p- Wert
MACE-freie Überlebenszeit				0,046
Mittelwert	17,59 (15,6-19,6)	12,41 (10,6-14,2)	18,92 (16,6-21,2)	
Median	17 (11,2-22,8)	13 (9,7-16,3)	23 (14,1-31,9)	

Angabe der mittleren Major adverse cardiac event (MACE)-freien Überlebenszeit als Mittelwert und als Median mit 95%-Konfidenzintervall

3.2 Spezieller Teil

3.2.1 Charakteristika des ISR-Kollektivs und der Intervention

Basisdaten des ISR-Kollektivs

Bei insgesamt 70,7% (n = 401) der Patienten des gesamten Kollektivs wurde eine ISR mittels DEB interventionell behandelt. Im SeQuent® Please Kollektiv waren es 74,5% (n = 146) der Patienten und im Pantera Lux Kollektiv waren es 68,7% (n = 255) der Patienten, die eine ISR hatten. Bei insgesamt 264 Patienten wurde eine ISR in einem BMS und bei insgesamt 137 Patienten wurde eine ISR in einem DES interventionell behandelt.

Das ISR-SeQuent® Please Kollektiv enthielt zu 74% (n = 108) Männer und das durchschnittliche Alter betrug $68,5 \pm 10,3$ Jahre. Das ISR-Pantera Lux Kollektiv enthielt zu 70,6% (n = 180) Männer und das durchschnittliche Alter betrug hier $67,1 \pm 10,2$ Jahre. Wie Tabelle 25 zeigt, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden ISR-Kollektiven hinsichtlich der Alters- und Geschlechterverteilung.

Tabelle 25: Alters- und Geschlechterverteilung des ISR-Kollektivs

Auswertung und Vergleich der Alters- und Geschlechterverteilung des ISR-Gesamtkollektivs, des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und des ISR-Pantera Lux Kollektivs

	ISR-Gesamt (n = 401)	ISR-SeQuent® Please (n = 146)	ISR-Pantera Lux (n = 255)	p-Wert
Alter	67,8 ± 10,2	68,5 ± 10,3	67,1 ± 10,2	0,19
Männlich	71,8% (n = 288)	74% (n = 108)	70,6% (n = 180)	0,47

Angabe des Alters als Mittelwert ± einfache Standardabweichung, n = Anzahl der Patienten, In-Stent-Restenose (ISR)

Das kardiovaskuläre Risikoprofil des ISR-Kollektivs

Es wurde registriert, dass sowohl im ISR-SeQuent® Please Kollektiv als auch im ISR-Pantera Lux Kollektiv alle Patienten eine arterielle Hypertonie hatten. Der Anteil der Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie war im ISR-SeQuent® Please Kollektiv mit 99,3% (n = 145) signifikant größer als mit 95,3% (n = 243) im ISR-Pantera Lux Kollektiv (p = 0,03). Im ISR-SeQuent® Please Kollektiv gab es zu 38,4% (n = 56) und im ISR-Pantera Lux Kollektiv zu 36,5% (n = 93) Patienten mit einem Diabetes Mellitus (p = 0,71). Mit 1,4% (n = 2) im ISR-SeQuent® Please Kollektiv und 2% (n = 5) im ISR-Pantera Lux Kollektiv war der Anteil der Patienten mit dialysepflichtiger Nierenin-

suffizienz in beiden ISR-Kollektiven gering ($p = 0,66$). In Bezug auf die Nikotinanamnese war der Unterschied zwischen beiden ISR-Kollektiven nicht signifikant. Abbildung 12 zeigt das kardiovaskuläre Risikoprofil beider ISR-Kollektive.

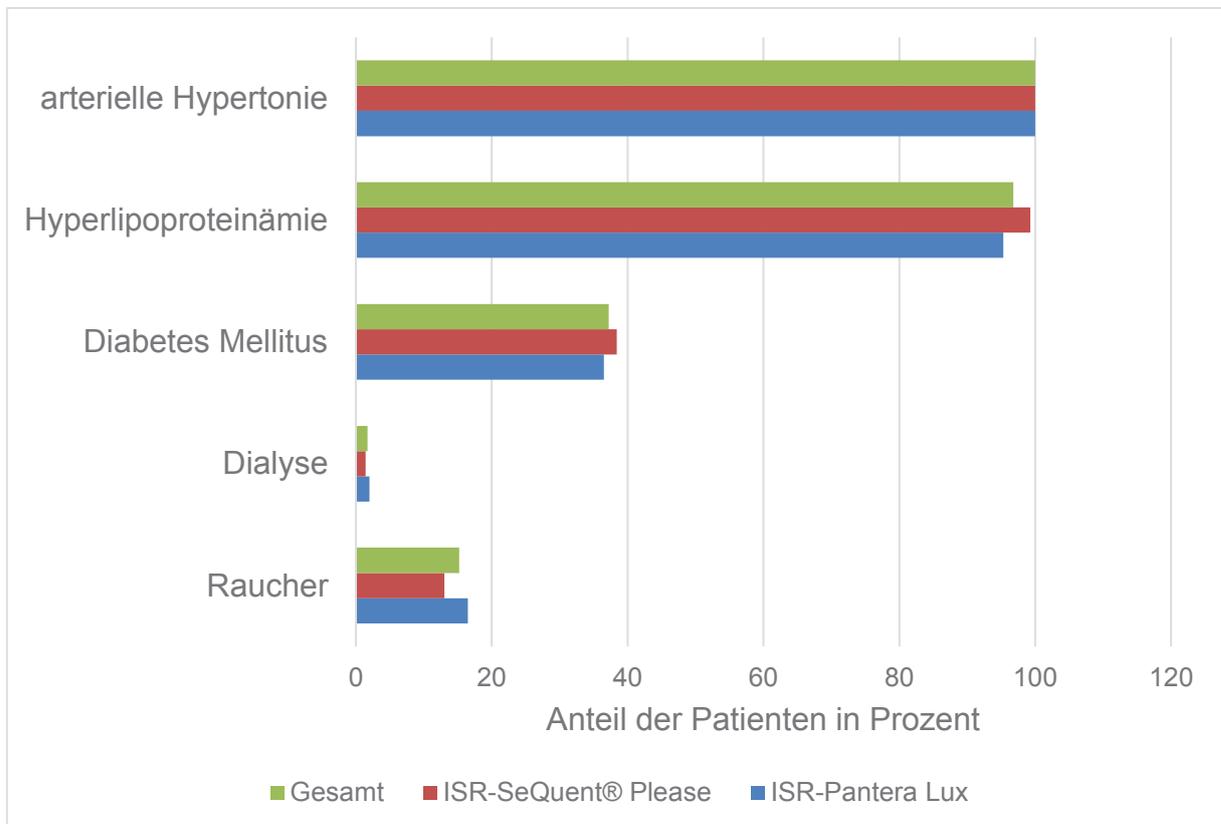


Abb. 12: Kardiovaskuläres Risikoprofil des ISR-Kollektivs

Kardiovaskuläres Risikoprofil des ISR-Gesamtkollektivs, des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und des ISR-Pantera Lux Kollektivs – In-Stent-Restenose (ISR)

Wie Tabelle 26 zeigt, fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden ISR-Kollektiven hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils nur bei der Verteilung der Hyperlipoproteinämie.

Tabelle 26: Auswertung des kardiovaskulären Risikoprofils des ISR-Kollektivs

Auswertung und Vergleich des kardiovaskulären Risikoprofils des ISR-Gesamtkollektivs, des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und des ISR-Pantera Lux Kollektivs

	ISR-Gesamt (n = 401)	ISR-SeQuent® Please (n = 146)	ISR-Pantera Lux (n = 255)	p- Wert
Arterielle Hypertonie	100% (n = 401)	100% (n = 146)	100% (n = 255)	
Hyperlipo- proteinämie	96,8% (n = 388)	99,3% (n = 145)	95,3% (n = 243)	0,03
Diabetes Mellitus	37,2% (n = 149)	38,4% (n = 56)	36,5% (n = 93)	0,71
Dialyse	1,7% (n = 7)	1,4% (n = 2)	2% (n = 5)	0,66
Nikotinabusus				0,26
Raucher	15,2% (n = 61)	13% (n = 19)	16,5% (n = 42)	n.s.
Ex-Raucher	28,9% (n = 116)	31,5% (n = 46)	27,5% (n = 70)	n.s.
Unbekannt	55,9% (n = 224)	55,5% (n = 81)	56,1% (n = 143)	n.s.

n = Anzahl der Patienten, s. = signifikant, n.s. = nicht signifikant, In-Stent-Restenose (ISR)

Klinisches Beschwerdebild und Schweregrad der Koronaren Herzerkrankung des ISR-Kollektivs

Vor der Intervention mittels DEB gaben 78,8% (n = 115) der Patienten des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und 77,6% (n = 198) der Patienten des ISR-Pantera Lux Kollektivs kardiale Beschwerden an (p = 0,83).

Hinsichtlich der NYHA-Klassifikation fand sich die Mehrheit der Patienten in beiden ISR-Kollektiven in den NYHA-Stadien I und II. Der Subgruppenvergleich zeigte, dass im ISR-SeQuent® Please Kollektiv signifikant weniger Patienten kardiale Beschwerden im NYHA-Stadium I angaben. Der Gesamtvergleich beider ISR-Kollektive zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das NYHA-Stadium (p = 0,22). Wie Tabelle 27 zeigt, konnte hinsichtlich der CCS-Klassifikation registriert werden, dass die Mehrheit der Patienten in beiden ISR-Kollektiven Beschwerden im CCS-Stadium I oder im Stadium IV angab (p = 0,97).

Der größte Anteil beider ISR-Kollektive bestand mit 81,5% (n = 119) im ISR-SeQuent® Please Kollektiv und 76,9% (n = 196) im ISR-Pantera Lux Kollektiv aus Patienten, die eine Koronare-3-Gefäßerkrankung hatten (Abbildung 13). Beim Ver-

gleich beider ISR-Kollektive hinsichtlich der Anzahl betroffener Gefäße ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,17$).

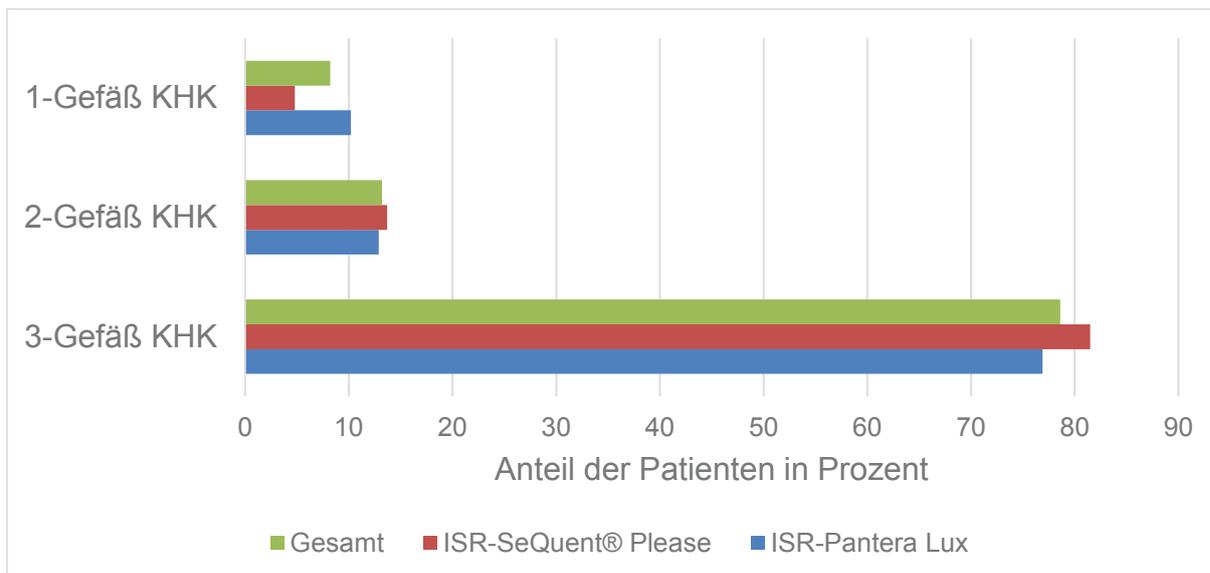


Abb. 13: Anzahl betroffener Gefäße im ISR-Kollektiv

Anzahl betroffener Gefäße im ISR-Gesamtkollektiv, im ISR-SeQuent® Please Kollektiv und im ISR-Pantera Lux Kollektiv – In-Stent-Restenose (ISR), Koronare Herzkrankheit (KHK)

Wie in Abbildung 14 dargestellt, hatte in Bezug auf die LVF mit 55,5% ($n = 81$) im ISR-SeQuent® Please Kollektiv und 54,5% ($n = 139$) im ISR-Pantera Lux Kollektiv der Hauptanteil in beiden ISR-Kollektiven eine global normale LVF ($p = 0,96$).

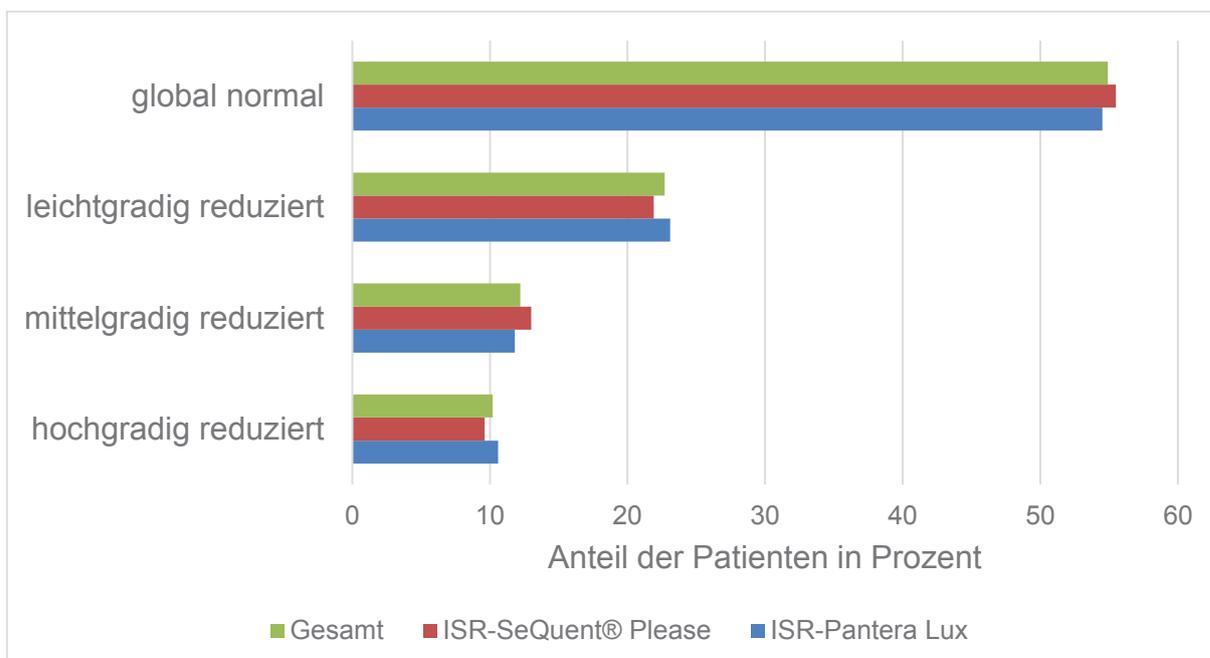


Abb. 14: Linksventrikuläre Pumpfunktion des ISR-Kollektivs

Linksventrikuläre Pumpfunktion der Patienten des ISR-Gesamtkollektivs, des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und des ISR-Pantera Lux Kollektivs – In-Stent-Restenose (ISR)

13,7% (n = 20) der Patienten des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und 20,4% (n = 52) der Patienten des ISR-Pantera Lux Kollektivs hatten bereits eine ACB in der Vorgeschichte (p = 0,09). Wie Tabelle 27 zeigt, ergab sich beim Vergleich beider ISR-Kollektive hinsichtlich der LVF kein signifikanter Unterschied und hinsichtlich der ACB ein marginal signifikanter Unterschied.

Tabelle 27: Klinisches Beschwerdebild und Schweregrad der Koronaren Herzerkrankung des ISR-Kollektivs

Auswertung und Vergleich des klinischen Beschwerdebildes und des Schweregrades der Koronaren Herzerkrankung des ISR-Gesamtkollektivs, des ISR-SeQuent® Please und des ISR-Pantera Lux Kollektivs

	ISR-Gesamt (n = 401)	ISR-SeQuent® Please (n = 146)	ISR-Pantera Lux (n = 255)	p- Wert
Kardiale Beschwerden	78,1% (n = 313)	78,8% (n = 115)	77,6% (n = 198)	0,83
NYHA-Stadium				0,22
NYHA I	32,4% (n = 130)	24,7% (n = 36)	36,9% (n = 94)	s.
NYHA II	32,9% (n = 132)	35,6% (n = 52)	31,4% (n = 80)	n.s.
NYHA III	17,2% (n = 69)	17,8% (n = 26)	16,9% (n = 43)	n.s.
NYHA IV	5,2% (n = 21)	4,8% (n = 7)	5,5% (n = 14)	n.s.
unbekannt	12,2% (n = 49)	17,1% (n = 25)	9,4% (n = 24)	n.s.
CCS-Stadium				0,97
CCS 0	27,9% (n = 112)	28,1% (n = 41)	27,8% (n = 71)	n.s.
CCS I	8,7% (n = 35)	8,9% (n = 13)	8,6% (n = 22)	n.s.
CCS II	18,2% (n = 73)	17,1% (n = 25)	18,8% (n = 48)	n.s.
CCS III	13,2% (n = 53)	13,7% (n = 20)	12,9% (n = 33)	n.s.
CCS IV	21,4% (n = 86)	18,5% (n = 27)	23,1% (n = 59)	n.s.
atypische AP	1,2% (n = 5)	1,4% (n = 2)	1,2% (n = 3)	n.s.
unbekannt	9,2% (n = 37)	12,3% (n = 18)	7,5% (n = 19)	n.s.
KHK				0,17
1-Gefäß-KHK	8,2% (n = 33)	4,8% (n = 7)	10,2% (n = 26)	n.s.
2-Gefäß-KHK	13,2% (n = 53)	13,7% (n = 20)	12,9% (n = 33)	n.s.
3-Gefäß-KHK	78,6% (n = 315)	81,5% (n = 119)	76,9% (n = 196)	n.s.
LVF				0,96
global normal	54,9% (n = 220)	55,5% (n = 81)	54,5% (n = 139)	n.s.
leichtgradig red.	22,7% (n = 91)	21,9% (n = 32)	23,1% (n = 59)	n.s.
mittelgradig red.	12,2% (n = 49)	13% (n = 19)	11,8% (n = 30)	n.s.
hochgradig red.	10,2% (n = 41)	9,6% (n = 14)	10,6% (n = 27)	n.s.

ACB	18% (n = 72)	13,7% (n = 20)	20,4% (n = 52)	0,09
------------	--------------	----------------	----------------	------

n = Anzahl der Patienten, s. = signifikant, n.s. = nicht signifikant, In-Stent-Restenose (ISR), New York Heart Association (NYHA), Canadian Cardiovascular Society (CCS), Angina Pectoris (AP), Koronare Herzkrankheit (KHK), Linksventrikuläre Pumpfunktion (LVF), red. = reduziert, Aortokoronare Bypassoperation (ACB)

Zielgefäß und Indikation der DEB-Intervention im ISR-Kollektiv

Mit 34,9% (n = 51) im ISR-SeQuent® Please Kollektiv und 37,6% (n = 96) im ISR-Pantera Lux Kollektiv war der RIVA in beiden Kollektiven ein häufig interveniertes Gefäß. Außerdem häufig wurde bei insgesamt 34,7% (n = 139) der Patienten des ISR-Kollektivs im RCA und bei insgesamt 19% (n = 76) der Patienten des ISR-Kollektivs im RCX mittels DEB interveniert. Wie Tabelle 28 zeigt, ergab sich beim Vergleich beider ISR-Kollektive hinsichtlich des Zielgefäßes kein signifikanter Unterschied (p = 0,22). Abbildung 15 zeigt das Zielgefäß der DEB-Intervention in beiden ISR-Kollektiven.

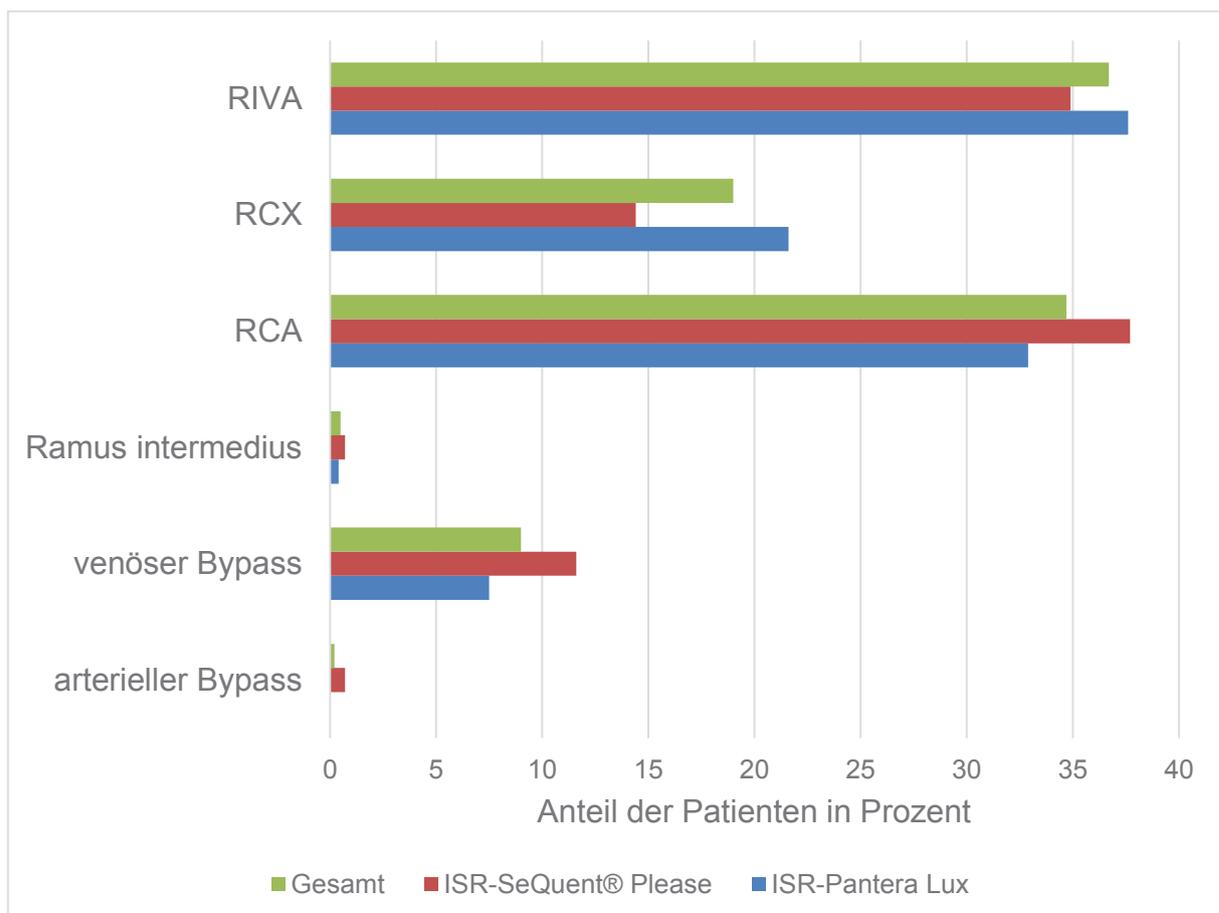


Abb. 15: Zielgefäß im ISR-Kollektiv

Zielgefäß der Drug eluting balloon (DEB)-Intervention im ISR-Gesamtkollektiv, im ISR-SeQuent® Please Kollektiv und im ISR-Pantera Lux Kollektiv – In-Stent-Restenose (ISR), Ramus interventricularis anterior (RIVA), Ramus circumflexus (RCX), Right coronary artery (RCA)

Zum Zeitpunkt der Intervention lag bei 24% (n = 35) der Patienten des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und bei 23,9% (n = 61) der Patienten des ISR-Pantera Lux Kollektivs ein ACS vor (p = 0,99).

Im ISR-SeQuent® Please Kollektiv wurde bei 64,4% (n = 94) der Patienten eine ISR in einem BMS und bei 35,6% (n = 52) der Patienten eine ISR in einem DES mittels DEB interventionell behandelt. Im ISR-Pantera Lux Kollektiv wurde bei 66,7% (n = 170) der Patienten eine ISR in einem BMS und bei 33,3% (n = 85) der Patienten eine ISR in einem DES mittels DEB interventionell behandelt (Tabelle 28).

Tabelle 28: Zielgefäß und Indikation der DEB-Intervention im ISR-Kollektiv

Auswertung und Vergleich des Zielgefäßes und der Indikation der Drug eluting balloon (DEB)-Intervention im ISR-Gesamtkollektiv, im ISR-SeQuent® Please Kollektiv und im ISR-Pantera Lux Kollektiv

	ISR-Gesamt (n = 401)	ISR-SeQuent® Please (n = 146)	ISR-Pantera Lux (n = 255)	p- Wert
Zielgefäß				0,22
RIVA	36,7% (n = 147)	34,9% (n = 51)	37,6% (n = 96)	n.s.
RCX	19% (n = 76)	14,4% (n = 21)	21,6% (n = 55)	n.s.
RCA	34,7% (n = 139)	37,7% (n = 55)	32,9% (n = 84)	n.s.
Ramus intermed.	0,5% (n = 2)	0,7% (n = 1)	0,4% (n = 1)	n.s.
venöser Bypass	9% (n = 36)	11,6% (n = 17)	7,5% (n = 19)	n.s.
arterieller Bypass	0,2% (n = 1)	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	n.s.
ACS	23,9% (n = 96)	24% (n = 35)	23,9% (n = 61)	0,99
Indikation				0,64
ISR BMS	65,8% (n = 264)	64,4% (n = 94)	66,7% (n = 170)	n.s.
ISR DES	34,2% (n = 137)	35,6% (n = 52)	33,3% (n = 85)	n.s.

n = Anzahl der Patienten, s. = signifikant, n.s. = nicht signifikant, In-Stent-Restenose (ISR), Ramus interventricularis anterior (RIVA), Ramus circumflexus (RCX), Right coronary artery (RCA), Ramus intermedius (Ramus intermed.), Akutes Koronarsyndrom (ACS), In-Stent-Restenose (ISR), Bare metal stent (BMS), Drug eluting stent (DES)

Die DEB-Intervention im ISR-Kollektiv

Bei 86,3% (n = 126) der Patienten des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und bei 92,5% (n = 236) der Patienten des ISR-Pantera Lux Kollektivs wurde nur ein DEB verwendet. Wie Tabelle 29 zeigt, ergab sich in Bezug auf die Anzahl verwendeter

DEBs ein marginal signifikanter Unterschied zwischen beiden ISR-Kollektiven ($p = 0,098$).

Im ISR-Kollektiv war die DEB-Intervention mittels SeQuent® Please zu 94,5% ($n = 138$) der Fälle und die DEB-Intervention mittels Pantera Lux zu 98,8% ($n = 252$) der Fälle erfolgreich. Wie Tabelle 29 zeigt, ergab sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen beiden ISR-Kollektiven ($p = 0,02$). Die DEB-Intervention mittels SeQuent® Please war bei der Behandlung einer ISR signifikant weniger erfolgreich als die DEB-Intervention mittels Pantera Lux.

Bei der Häufigkeit periinterventionell aufgetretener Gefäßdissektionen gab es im ISR-Kollektiv keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Ballons ($p = 0,4$). Im ISR-Kollektiv kam es bei Interventionen mittels SeQuent® Please in 4,8% ($n = 7$) der Fälle und bei Interventionen mittels Pantera Lux in 3,1% ($n = 8$) der Fälle zu einer Gefäßdissektion (Tabelle 29).

Im ISR-Kollektiv kam mit insgesamt 90,3% ($n = 362$) zum größten Teil der DEB allein ohne weitere interventionelle Werkzeuge zum Einsatz. Wie in Tabelle 29 dargestellt, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden ISR-Kollektiven ($p = 0,81$).

Tabelle 29: Auswertung interventionsbezogener Daten des ISR-Kollektivs

Auswertung und Vergleich interventionsbezogener Daten des ISR-Gesamtkollektivs, des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und des ISR-Pantera Lux Kollektivs: Anzahl verwendeter Drug eluting balloons (DEB), Ergebnis der Intervention, Häufigkeit periinterventionell aufgetretener Gefäßdissektionen, Kombination des DEB mit anderen interventionellen Werkzeugen

	ISR-Gesamt (n = 401)	ISR-SeQuent® Please (n = 146)	ISR-Pantera Lux (n = 255)	p- Wert
Anzahl verwendeter DEBs				0,098
1 DEB	90,3% (n = 362)	86,3% (n = 126)	92,5% (n = 236)	s.
2 DEBs	7,5% (n = 30)	11,6% (n = 17)	5,1% (n = 13)	s.
3 DEBs	2% (n = 8)	2,1% (n = 3)	2% (n = 5)	n.s.
4 DEBs	0,2% (n = 1)	0% (n = 0)	0,4% (n = 1)	n.s.
Ergebnis der Intervention				0,02
nicht erfolgreich	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	
teilerfolgreich	2,7% (n = 11)	5,5% (n = 8)	1,2% (n = 3)	s.
erfolgreich	97,3% (n = 390)	94,5% (n = 138)	98,8% (n = 252)	s.
Dissektion	3,7% (n = 15)	4,8% (n = 7)	3,1% (n = 8)	0,4
Kombination				0,81
DEB allein	90,3% (n = 362)	90,4% (n = 132)	90,2% (n = 230)	n.s.
DEB + BMS	4% (n = 16)	3,4% (n = 5)	4,3% (n = 11)	n.s.
DEB + DES	5,5% (n = 22)	6,2% (n = 9)	5,1% (n = 13)	n.s.
DEB + BMS/ Bif	keine			
DEB + DES/ Bif	0,2% (n = 1)	0% (n = 0)	0,4% (n = 1)	n.s.

n = Anzahl der Patienten, s. = signifikant, n.s. = nicht signifikant, In-Stent-Restenose (ISR), Drug eluting balloon (DEB), Bare metal stent (BMS), Drug eluting stent (DES), Bifurkation (Bif)

Der verwendete SeQuent® Please Ballon hatte im ISR-Kollektiv im Durchschnitt einen Diameter von $3,16 \pm 0,42$ mm und eine Länge von $18 \pm 2,48$ mm. Im Vergleich dazu hatte der verwendete Pantera Lux Ballon im ISR-Kollektiv im Durchschnitt einen Diameter von $3,11 \pm 0,4$ mm und eine Länge von $16,98 \pm 2,41$ mm. Der Vergleich der DEB-Länge ergab einen hoch signifikanten Unterschied zwischen beiden Ballons ($p = <0,0001$).

Der Inflationsdruck und die Inflationsdauer des SeQuent® Please Ballons im ISR-Kollektiv betragen im Durchschnitt $11,29 \pm 3,72$ atm und $46,79 \pm 12,46$ sek.

Der Inflationsdruck und die Inflationsdauer des Pantera Lux Ballons im ISR-Kollektiv betragen im Vergleich dazu $10,7 \pm 3,63$ atm und $50,36 \pm 11,97$ sek. Der Vergleich der Inflationszeiten ergab einen signifikanten Unterschied ($p = 0,005$). Tabelle 30 zeigt den Vergleich beider ISR-Kollektive hinsichtlich interventionsbezogener Daten.

Tabelle 30: Intervention im ISR-Kollektiv

Auswertung und Vergleich von Diameter, Länge, Inflationsdruck und Inflationszeit des Drug eluting balloons (DEB) im ISR-Gesamtkollektiv, im ISR-SeQuent® Please Kollektiv und im ISR-Pantera Lux Kollektiv

	ISR-Gesamt	ISR-SeQuent® Please	ISR-Pantera Lux	p-Wert
DEB-Diameter (mm)	$3,13 \pm 0,4$	$3,16 \pm 0,42$	$3,11 \pm 0,4$	0,21
DEB-Länge (mm)	$17,4 \pm 2,55$	$18 \pm 2,48$	$16,98 \pm 2,41$	<0,0001
Inflationsdruck (atm)	$10,96 \pm 3,72$	$11,29 \pm 3,72$	$10,7 \pm 3,63$	0,13
Inflationszeit (sek)	$48,43 \pm 13,16$	$46,79 \pm 12,46$	$50,36 \pm 11,97$	0,005

Angabe als Mittelwert \pm einfacher Standardabweichung, In-Stent-Restenose (ISR), Millimeter (mm), physikalische Atmosphäre (atm), Sekunde (sek)

Thrombozytenaggregationshemmung im ISR-Kollektiv

Die Patienten des ISR-SeQuent® Please Kollektivs erhielten im Durchschnitt für $6,64 \pm 4,68$ Monate und die Patienten des ISR-Pantera Lux Kollektivs im Durchschnitt für $5,19 \pm 4,51$ Monate eine TAH ($p = 0,002$). Die Patienten des ISR-SeQuent® Please Kollektivs erhielten im Durchschnitt signifikant länger eine TAH als die Patienten des ISR-Pantera Lux Kollektivs. Tabelle 31 zeigt den Vergleich beider ISR-Kollektive in Bezug auf die Dauer der TAH.

Tabelle 31: Dauer der Thrombozytenaggregationshemmung im ISR-Kollektiv

Auswertung und Vergleich der Dauer der Thrombozytenaggregationshemmung im ISR-Gesamtkollektiv, im ISR-SeQuent® Please Kollektiv und im ISR-Pantera Lux Kollektiv

	ISR-Gesamt	ISR-SeQuent® Please	ISR-Pantera Lux	p-Wert
Dauer TAH (Monate)	$6,09 \pm 4,88$	$6,64 \pm 4,68$	$5,19 \pm 4,51$	0,002

Angabe der Dauer als Mittelwert \pm einfache Standardabweichung in Monaten, In-Stent-Restenose (ISR), Thrombozytenaggregationshemmung (TAH)

Wie in Tabelle 32 dargestellt wird, unterscheiden sich die ISR-Kollektive in Bezug auf die Kombination der Medikamente hoch signifikant voneinander ($p < 0,0001$). Der

größte Anteil der Patienten erhielt in beiden ISR-Kollektiven ASS und Clopidogrel. Im ISR-SeQuent® Please Kollektiv waren es mit 47,3% (n = 69) allerdings signifikant weniger Patienten als im ISR-Pantera Lux Kollektiv mit 69% (n = 176). Außerdem häufig war die Kombination aus ASS und Prasugrel mit 22,6% (n = 33) im ISR-SeQuent® Please Kollektiv und mit 15,7% (n = 40) im ISR-Pantera Lux Kollektiv. Im ISR-SeQuent® Please Kollektiv erhielten 7,5% (n = 11) der Patienten ASS und Ticagrelor. Im ISR-Pantera Lux Kollektiv gab es keinen Patienten, der ASS und Ticagrelor erhielt. 2,7% (n = 4) der Patienten im ISR-SeQuent® Please Kollektiv erhielten ASS, Prasugrel und Marcumar. Im ISR-Pantera Lux Kollektiv gab es keinen Patienten, der ASS, Prasugrel und Marcumar erhielt.

Tabelle 32: Medikamente zur Thrombozytenaggregationshemmung im ISR-Kollektiv

Auswertung und Vergleich der Medikamente zur Thrombozytenaggregationshemmung im ISR-Gesamtkollektiv, im ISR-SeQuent® Please Kollektiv und im ISR-Pantera Lux Kollektiv

	ISR-Gesamt (n = 401)	ISR-SeQuent® Please (n = 146)	ISR-Pantera Lux (n = 255)	p- Wert
Thrombozytenaggregationshemmung				<0,0001
ASS + Clopidogrel	61,1% (n = 245)	47,3% (n = 69)	69% (n = 176)	s.
ASS + Prasugrel	18,2% (n = 73)	22,6% (n = 33)	15,7% (n = 40)	n.s.
ASS + Ticagrelor	2,7% (n = 11)	7,5% (n = 11)	0% (n = 0)	s.
ASS Monotherapie	keine			
ASS + Clopidogrel + Marcumar	13% (n = 52)	17,1% (n = 25)	10,6% (n = 27)	n.s.
ASS + Prasugrel + Marcumar	1% (n = 4)	2,7% (n = 4)	0% (n = 0)	s.
ASS + Ticagrelor + Marcumar	0,5% (n = 2)	0,7% (n = 1)	0,4% (n = 1)	n.s.
Clopidogrel + Marcumar	3% (n = 12)	1,4% (n = 2)	3,9% (n = 10)	n.s.
Prasugrel + Marcumar	0,2% (n = 1)	0% (n = 0)	0,4% (n = 1)	n.s.
Clopidogrel doppelte Dosis	0,2% (n = 1)	0,7% (n = 1)	0% (n = 0)	n.s.

n = Anzahl der Patienten, s. = signifikant, n.s. = nicht signifikant, In-Stent-Restenose (ISR), Acetylsalicylsäure (ASS)

3.2.2 Periinterventionelle Komplikationen im ISR-Kollektiv

Die periinterventionelle Gesamtkomplikationsrate im ISR-Kollektiv betrug 2%. Das heißt, es traten bei insgesamt 8 Patienten des gesamten ISR-Kollektivs periinterventionell MACE-relevante Komplikationen auf. Die am häufigsten aufgetretene Komplikation war mit 1,4% (n = 2) im ISR-SeQuent® Please Kollektiv und 1,6% (n = 4) im ISR-Pantera Lux Kollektiv die CPR. Periinterventionell verstarben im ISR-SeQuent® Please Kollektiv zwei Patienten und kein Patient erlitt ein ACS. Im ISR-Pantera Lux Kollektiv verstarb ein Patient und zwei Patienten erlitten ein ACS. Im gesamten ISR-Kollektiv hat periinterventionell kein Patient einen Aortokoronaren Bypass erhalten (Abbildung 16).

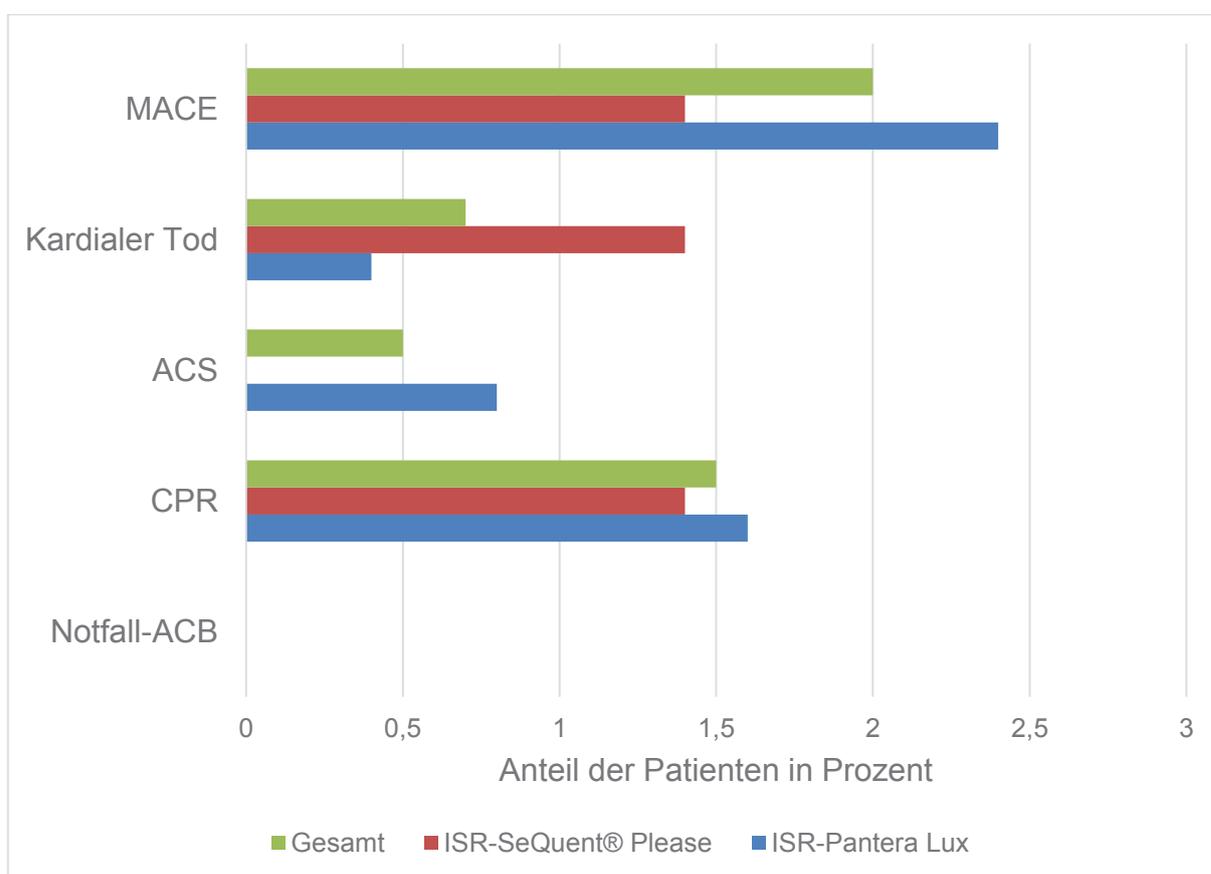


Abb. 16: Periinterventionelle Komplikationen des ISR-Kollektivs

Periinterventionelle Komplikationen des ISR-Gesamtkollektivs, des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und des ISR-Pantera Lux Kollektivs – In-Stent-Restenose (ISR), Major adverse cardiac event (MACE), Akutes Koronarsyndrom (ACS), Kardiopulmonale Reanimation (CPR), Aortokoronare Bypassoperation (ACB)

Wie Tabelle 33 zeigt, gab es hinsichtlich periinterventionell aufgetretener Komplikationen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden ISR-Kollektiven.

Tabelle 33: Auswertung periinterventioneller Komplikationen des ISR-Kollektivs

Auswertung und Vergleich periinterventioneller Komplikationen des ISR-Gesamtkollektivs, des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und des ISR-Pantera Lux Kollektivs

	ISR-Gesamt (n = 401)	ISR-SeQuent® Please (n = 146)	ISR-Pantera Lux (n = 255)	p-Wert
MACE	2% (n = 8)	1,4% (n = 2)	2,4% (n = 6)	0,5
Kardialer Tod	0,7% (n = 3)	1,4% (n = 2)	0,4% (n = 1)	0,27
ACS	0,5% (n = 2)	0% (n = 0)	0,8% (n = 2)	0,28
CPR	1,5% (n = 6)	1,4% (n = 2)	1,6% (n = 4)	0,88
Notfall-ACB	keine			

n = Anzahl der Patienten, In-Stent-Restenose (ISR), Major adverse cardiac event (MACE), Akutes Koronarsyndrom (ACS), Kardiopulmonale Reanimation (CPR), Aortokoronare Bypassoperation (ACB)

3.2.3 Follow-up des ISR-Kollektivs

Es gingen insgesamt 324 Patienten des ISR-Kollektivs in das Follow-up ein, davon 114 Patienten im ISR-SeQuent® Please Kollektiv und 210 Patienten im ISR-Pantera Lux Kollektiv. Bei insgesamt 270 Patienten des ISR-Kollektivs konnte der Koronarstatus im Verlauf mittels einer Koronarangiographie beurteilt werden. 54 Patienten, die keine Koronarangiographie erhielten, wurden über die kardiale Belastbarkeit oder nicht-invasive Diagnostik beurteilt. Im ISR-SeQuent® Please Kollektiv blieben 21,2% (n = 31) und im ISR-Pantera Lux Kollektiv 18% (n = 46) der Patienten *lost for Follow-up* (p = 0,47).

Es gaben 44,7% (n = 51) der Patienten des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und 54,8% (n = 115) der Patienten des ISR-Pantera Lux Kollektivs kardiale Beschwerden an (p = 0,09).

Ein MACE im Follow-up wurde bei insgesamt 26,2% (n = 85) der Patienten des ISR-Kollektivs registriert. Im ISR-SeQuent® Please Kollektiv gab es mit 28,9% (n = 33) mehr Patienten, die ein MACE erlitten, als mit 24,8% (n = 52) im ISR-Pantera Lux Kollektiv. Wie Tabelle 34 zeigt, ergab der Vergleich beider ISR-Kollektive anhand der Anzahl aufgetretener MACEs keinen signifikanten Unterschied (p = 0,41). Abbildung 17 zeigt die primären Endpunkte beider ISR-Kollektive.

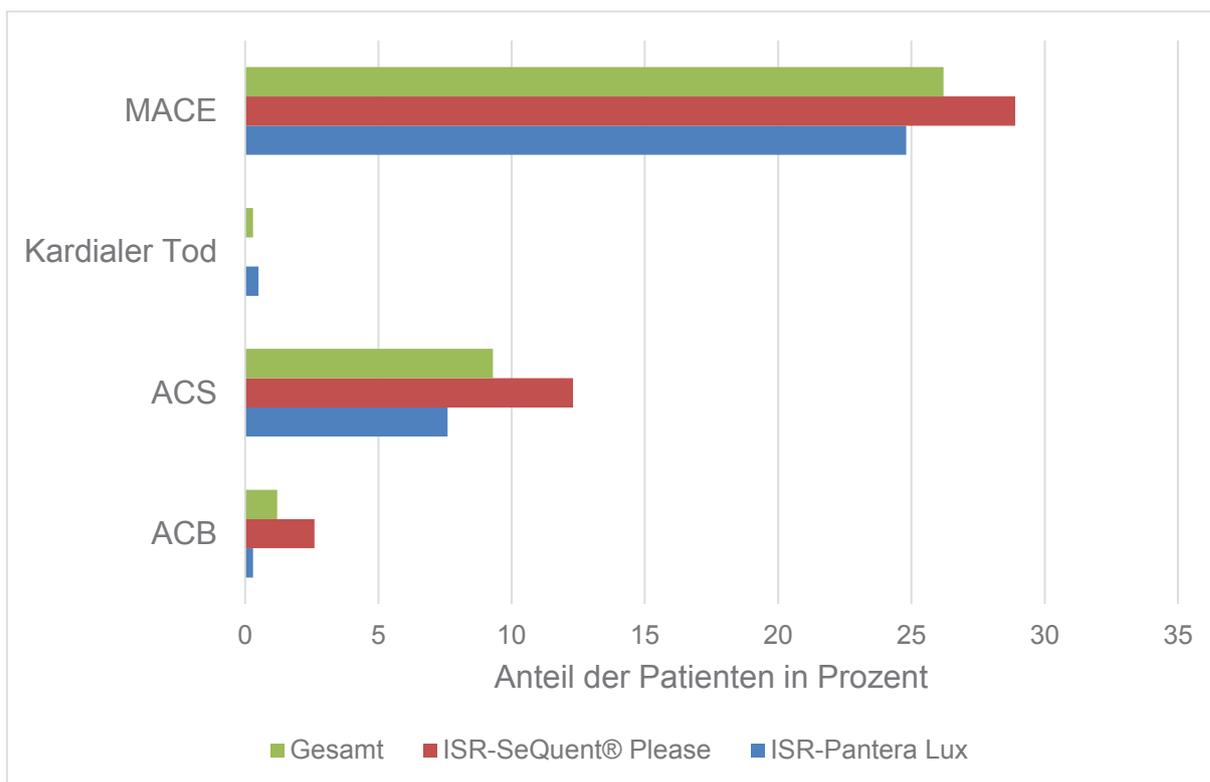


Abb. 17: Primäre Endpunkte des ISR-Kollektivs

Primäre Endpunkte im Follow-up des ISR-Gesamtkollektivs, des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und des ISR-Pantera Lux Kollektivs – In-Stent-Restenose (ISR), Major adverse cardiac event (MACE), Akutes Koronarsyndrom (ACS), Aortokoronare Bypassoperation (ACB)

Im Follow-up des gesamten ISR-Kollektivs wurde ein Todesfall kardialer Ursache erfasst. Der Patient stammt aus dem ISR-Pantera Lux Kollektiv. Der Vergleich beider ISR-Kollektive hinsichtlich des Anteils aufgetretener Todesfälle kardialer Ursache ergab keine Signifikanz ($p = 0,46$). Im gesamten ISR-Kollektiv gab es 3 Todesfälle nicht kardialer Ursache. Im ISR-SeQuent® Please Kollektiv gab es mit 12,3% ($n = 14$) mehr ACSs als mit 7,6% ($n = 16$) im ISR-Pantera Lux Kollektiv. Der Vergleich beider ISR-Kollektive hinsichtlich ACSs ergab keine Signifikanz ($p = 0,17$). Im ISR-SeQuent® Please Kollektiv erhielten 2,6% ($n = 3$) und im ISR-Pantera Lux Kollektiv 0,3% ($n = 1$) der Patienten einen Aortokoronaren Bypass (ACB). Wie Tabelle 34 zeigt, ergab der Vergleich beider ISR-Kollektive anhand des Anteils durchgeführter ACBs einen marginal signifikanten Unterschied ($p = 0,09$).

Tabelle 34: Auswertung des Follow-up des ISR-Kollektivs

Auswertung und Vergleich des Follow-up des ISR-Gesamtkollektivs, des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und des ISR-Pantera Lux Kollektivs: kardiale Beschwerden im Follow-up, Major adverse cardiac events (MACE) im Follow-up, Primäre Endpunkte im Follow-up und lost for Follow-up

	ISR-Gesamt (n = 324)	ISR-SeQuent® Please (n = 114)	ISR-Pantera Lux (n = 210)	p-Wert
Kardiale Beschwerden	51,2% (n = 166)	44,7% (n = 51)	54,8% (n = 115)	0,09
MACE	26,2% (n = 85)	28,9% (n = 33)	24,8% (n = 52)	0,41
Kardialer Tod	0,3% (n = 1)	0% (n = 0)	0,5% (n = 1)	0,46
ACS	9,3% (n = 30)	12,3% (n = 14)	7,6% (n = 16)	0,17
ACB	1,2% (n = 4)	2,6% (n = 3)	0,3% (n = 1)	0,09
Lost for Follow-up	19,2% (n = 77)	21,2% (n = 31)	18% (n = 46)	0,47

n = Anzahl der Patienten, In-Stent-Restenose (ISR), Major adverse cardiac event (MACE), Akutes Koronarsyndrom (ACS), Aortokoronare Bypassoperation (ACB)

Bei 29% (n = 27) der Patienten des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und bei 25,4% (n = 45) der Patienten des ISR-Pantera Lux Kollektivs kam es zu einer TVR. Der Vergleich beider ISR-Kollektive anhand der Anzahl aufgetretener TVRs ergab keine Signifikanz (p = 0,52). Zu einer TLR kam es bei 15,1% (n = 14) der Patienten des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und bei 15,3% (n = 27) der Patienten des ISR-Pantera Lux Kollektivs (p = 0,97). Abbildung 18 zeigt den Vergleich beider Kollektive hinsichtlich der sekundären Endpunkte.

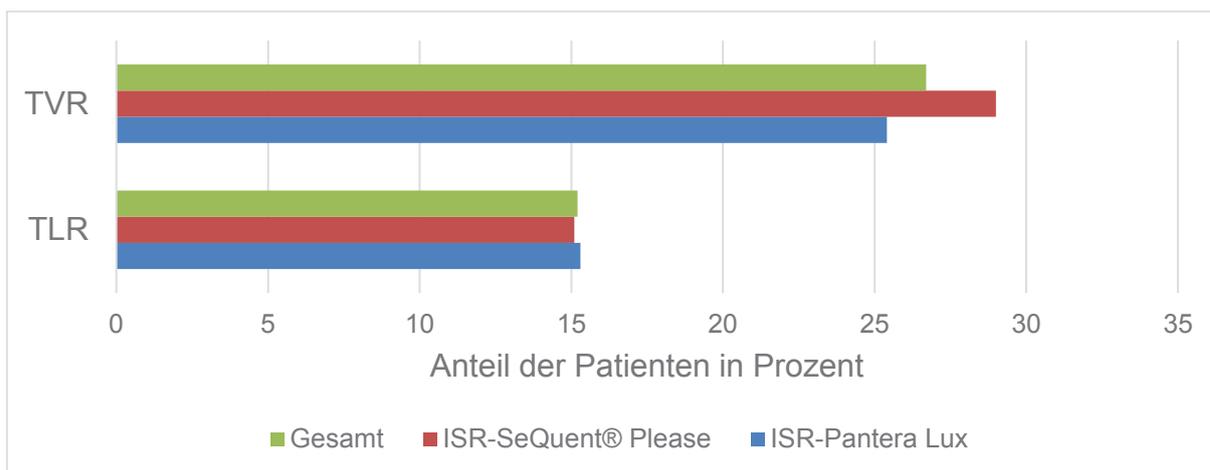


Abb. 18: Sekundäre Endpunkte des ISR-Kollektivs

Sekundäre Endpunkte im Follow-up des ISR-Gesamtkollektivs, des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und des ISR-Pantera Lux Kollektivs – In-Stent-Restenose (ISR), Total vessel revascularisation (TVR), Total lesion revascularisation (TLR)

Tabelle 35 zeigt den Vergleich beider ISR-Kollektive hinsichtlich der sekundären Endpunkte.

Tabelle 35: Sekundäre Endpunkte des ISR-Kollektivs

Auswertung und Vergleich der sekundären Endpunkte im Follow-up des ISR-Gesamtkollektivs, des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und des ISR-Pantera Lux Kollektivs

	ISR-Gesamt (n = 270)	ISR-SeQuent® Please (n = 93)	ISR-Pantera Lux (n = 177)	p- Wert
TVR	26,7% (n = 72)	29% (n = 27)	25,4% (n = 45)	0,52
TLR	15,2% (n = 41)	15,1% (n = 14)	15,3% (n = 27)	0,97

n = Anzahl der Patienten, In-Stent-Restenose (ISR), Total vessel revascularisation (TVR), Total lesion revascularisation (TLR)

3.2.4 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier für das ISR-Kollektiv

Im ISR-SeQuent® Please Kollektiv gab es 33 Patienten, die im Follow-up ein MACE erlitten, und 81 Patienten, bei denen kein MACE beobachtet wurde, die als zensierte Fälle definiert wurden. Im ISR-Pantera Lux Kollektiv gab es 52 Patienten, die im Follow-up ein MACE erlitten, und 158 Patienten, bei denen kein MACE beobachtet wurde, die als zensierte Fälle definiert wurden.

Der Vergleich der beiden Überlebenskurven, die das kumulative MACE-freie Überleben im zeitlichen Verlauf abbilden, ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem ISR-SeQuent® Please und dem ISR-Pantera Lux Kollektiv ($p = 0,11$). Abbildung 19 zeigt die Überlebenskurven der beiden ISR-Kollektive.

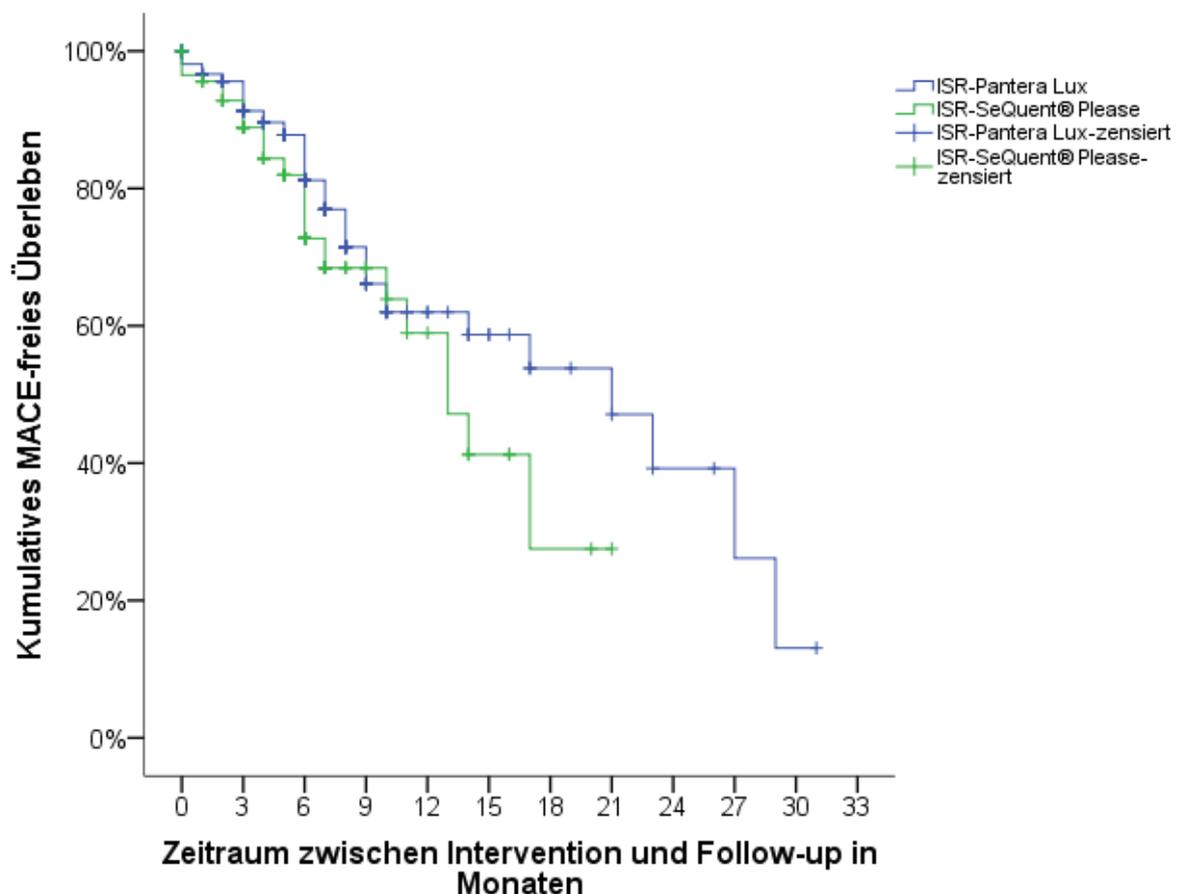


Abb. 19: Kumulatives MACE-freies Überleben nach Kaplan-Meier im ISR-Kollektiv

Kaplan-Meier-Analyse des kumulativen Major adverse cardiac event (MACE)-freien Überlebens der Patienten des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und des ISR-Pantera Lux Kollektivs – MACE wurde als Ereignis definiert. Patienten, die im Beobachtungszeitraum kein MACE erlitten oder aus einem anderen Grund aus der Beobachtung ausschieden, wurden als zensierte Fälle definiert.

Die Patienten des ISR-SeQuent® Please Kollektivs zeigten ein MACE-freies Überleben von im Mittel 12,8 (95% KI: 10,7-14,9) Monaten und im Median von 13 (95% KI: 9,8-16,2) Monaten. Die Patienten des ISR-Pantera Lux Kollektivs zeigten ein MACE-freies Überleben von im Mittel 18,2 (95% KI: 15,6-20,9) Monaten und im Median 21 (95% KI: 12,9-29,1) Monaten. Tabelle 36 zeigt die mittleren MACE-freien Überlebenszeiten der beiden ISR-Kollektive.

Tabelle 36: MACE-freie Überlebenszeit des ISR-Kollektivs

Auswertung und Vergleich der mittleren Major adverse cardiac event (MACE)-freien Überlebenszeit des ISR-Gesamtkollektivs, des ISR-SeQuent® Please Kollektivs und des ISR-Pantera Lux Kollektivs

	ISR-Gesamt	ISR-SeQuent® Please	ISR-Pantera Lux	p-Wert
MACE-freie Überlebenszeit				0,11
Mittelwert	17 (14,8-19,3)	12,8 (10,7-14,9)	18,2 (15,6-20,9)	
Median	17 (10,6-23,4)	13 (9,8-16,2)	21 (12,9-29,1)	

Angabe der mittleren Major adverse cardiac event (MACE)-freien Überlebenszeit als Mittelwert und als Median mit 95%-Konfidenzintervall, In-Stent-Restenose (ISR)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Gegenstand dieser Arbeit war eine vergleichende Analyse zweier DEBs (SeQuent® Please vs. Pantera Lux) in Bezug auf die Akut- und Langzeiteffektivität. Es wurden insgesamt 567 Patienten in diese Untersuchung eingeschlossen, die zwischen 2009 und 2012 im Universitätsklinikum Düsseldorf mit einem der beiden DEBs behandelt wurden. 73% der Patienten waren männlich und 27% der Patienten waren weiblich. Die Patienten waren zwischen 28 und 90 Jahre alt. Es wurden 196 Patienten mit dem SeQuent® Please Ballon und 371 Patienten mit dem Pantera Lux Ballon behandelt. Der Vergleich der untersuchten DEBs hinsichtlich der Akuteffektivität anhand angiographischer Ergebnisse und aufgetretener periinterventioneller Komplikationen ergab keinen signifikanten Unterschied. Im SeQuent® Please Kollektiv erlitten periinterventionell 1,5% der Patienten und im Pantera Lux Kollektiv 1,6% der Patienten ein MACE ($p = 0,9$).

In einem Zeitraum von einem Monat bis 31 Monaten gingen insgesamt 434 Patienten in das Follow-up ein. Der Vergleich der untersuchten DEBs hinsichtlich der Langzeiteffektivität, anhand aufgetretener MACEs, ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Im SeQuent® Please Kollektiv erlitten 29,9% der Patienten und im Pantera Lux Kollektiv 25,5% der Patienten ein MACE ($p = 0,3$). Der Vergleich der untersuchten DEBs hinsichtlich der Langzeiteffektivität anhand der MACE-freien Überlebenszeit nach Kaplan-Meier ergab hingegen einen signifikanten Unterschied. Die mittlere MACE-freie Überlebenszeit der Patienten des SeQuent® Please Kollektivs war mit 12,4 Monaten signifikant kürzer als die mittlere MACE-freie Überlebenszeit der Patienten des Pantera Lux Kollektivs mit 18,9 Monaten ($p = 0,04$).

Der DEB hat bei der Behandlung von ISRs eine besondere klinische Relevanz. Daher wurden 401 Patienten, bei denen die untersuchten DEBs zur Behandlung einer ISR zum Einsatz kamen, in einem speziellen Teil gesondert untersucht.

4.2 Diskussion der Methoden

Für die vergleichende Analyse der beiden DEBs wurden anamnestische, demographische und klinische Daten aus der Patientendokumentation des Universitätsklinikums Düsseldorf erfasst. Für beide Kollektive wurden sowohl patienten- als auch interventionsspezifische Daten erfasst und miteinander verglichen. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt und die Daten dieser Arbeit nicht primär zur Forschung erhoben wurden, waren die Daten an einigen Stellen lückenhaft. Vor allem bei der Frage nach kardialen Beschwerden und nach Nikotinabusus blieb die Anamnese bei einigen Patienten unvollständig.

Die Stichprobengröße dieser Arbeit (567 Patienten) war, verglichen mit denen anderer klinischer Studien, vergleichbar bis überlegen^{122,79}. Beispielsweise randomisierten Unverdorben et al. 130 Patienten, um den DEB bei der Behandlung der ISR in einem DES zu untersuchen⁸⁵. Alfonso et al. rekrutierten 189 Patienten um die Anwendbarkeit des DEB bei der Behandlung einer ISR in einem BMS mit einer DES-Implantation zu vergleichen⁸⁴. Scheller et al. zeigten in einer Studie mit nur 52 Patienten die Überlegenheit des DEB bei der Behandlung der ISR im Vergleich zu einem nicht-beschichteten Ballon¹²³. Im Gegensatz zu einigen vergleichbaren Studien ist diese Arbeit eine nicht randomisierte Studie^{67,95,124}. Daraus folgt unter anderem, dass die untersuchten Kollektive unterschiedlich groß sind. Das Pantera Lux Kollektiv war mit 371 Patienten fast doppelt so groß wie das SeQuent® Please Kollektiv mit 196 Patienten. Eine gleiche oder zumindest ähnlich große Patientenzahl hätte die Vergleichbarkeit der beiden Kollektive in dieser Arbeit vereinfacht.

Das Einschlusskriterium für diese Arbeit war die Behandlung mit einem der beiden untersuchten DEBs. Es gab keine weiteren Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium. Es handelt sich somit um ein *all comers*-Kollektiv, was den klinischen Alltag in seiner Komplexität abbildet und erstmalig in diesem Umfang und mit der vorliegenden Qualität untersucht wurde. Andere vergleichbare Studien besitzen zahlreiche Ausschlusskriterien^{87,47}. Byrne et al. untersuchten in ihrer Studie ISAR-DESIRE 3 die Anwendbarkeit des DEB bei der Behandlung einer ISR in einem DES im Vergleich zur Implantation eines Paclitaxel-freisetzenden Stents und einem nicht-beschichteten Ballon⁸⁸. Ausschlusskriterien dieser Studie waren eine Zielläsion im Hauptstamm oder in einem Bypassgefäß, Patienten mit einem STEMI, mit einem kardiogenen Schock, mit einer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min), mit einer malignen Grunder-

krankung oder einer Lebenserwartung von unter 12 Monaten. Um die Ergebnisse einer Behandlung mittels DEB nach 12 Monaten zu untersuchen, schlossen Hehrlein et al. 45 Patienten in die PEPPER Studie ein, die eine ISR in einem BMS oder in einem DES hatten. Patienten mit einem ACS, mit einer LVF < 30% und mit einer zusätzlichen, interventionsbedürftigen Läsion im Zielgefäß wurden aus der Studie ausgeschlossen⁹⁰.

Es wird deutlich, dass vergleichbare Studien Patienten mit relevanten Nebendiagnosen und komplexen Läsionen oder Interventionen häufig ausschließen. Es zeigte sich, dass die Patienten des Kollektivs dieser Arbeit insgesamt schwerer erkrankt waren als die Patienten der Kollektive vergleichbarer Studien. Es kommt hinzu, dass die Compliance der Patienten, die an randomisierten Studien teilnehmen, häufig größer ist. Dieser Umstand ist vor allem mit Blick auf die Notwendigkeit einer konsequenten Einnahme der Medikamente zur TAH relevant. Daraus folgt, dass im Ergebnisteil dieser Arbeit im Akut- und Langzeitverlauf insgesamt höhere MACE-Raten und eine kürzere MACE-freie Überlebenszeit im Vergleich zu anderen Studien zu erwarten sind. Die Ergebnisse des klinischen Alltags unterscheiden sich häufig von den Ergebnissen randomisierter Studien. Ein wesentlicher Vorteil dieser Arbeit ist, dass der klinische Alltag sehr gut abgebildet wird.

Hinsichtlich der Nachbeobachtung für das Follow-up hat diese Arbeit im Vergleich zu anderen Studien Einschränkungen. Die klinische und angiographische Nachbeobachtung in anderen vergleichbaren Studien erfolgt in einheitlich festgelegten Zeitabständen. Um die Genauigkeit und die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, wird im Follow-up regelhaft eine Darstellung mittels Koronarangiographie durchgeführt⁸⁴. Es werden Follow-up-Raten zwischen 85% und 100% erreicht^{88,118}. Wöhrle und Werner verglichen in ihrer Studie PEPCAD CTO die Anwendbarkeit des DEB plus BMS-Implantation mit einer DES-Implantation (TaxusTM) zur Rekanalisation einer CTO in einem Nativgefäß¹⁰¹. Bei allen Patienten dieser Studie erfolgte nach 6 Monaten eine angiographische Kontrolle mittels Koronarangiographie sowie nach 12 Monaten eine klinische Kontrolle. Kleber et al. untersuchten in ihrer Studie PEPCAD BIF die Anwendbarkeit des DEBs im Vergleich zu einem nicht-beschichteten Ballon bei der Behandlung einer Bifurkationsstenose¹²⁵. Bei 75% der Patienten dieser Studie erfolgte nach 9 Monaten eine angiographische Kontrolle mittels Koronarangiographie. Bei allen Patienten, die keine Koronarangiographie erhiel-

ten, erfolgte die Nachbeobachtung mittels klinischer Kontrolle oder telefonischer Befragung. Es blieb kein Patient *lost for Follow-up*.

Da die Daten in dieser Arbeit retrospektiv erhoben wurden, waren die Zeitabstände, innerhalb derer die Nachbeobachtung erfolgte, nicht einheitlich festgelegt. Außerdem muss einschränkend bemerkt werden, dass bei insgesamt 22,9% (n = 130) der Patienten dieser Arbeit im Verlauf weder ein klinisches noch ein angiographisches Follow-up erzielt werden konnte. Die Beurteilung der sekundären Endpunkte (TVR, TLR) konnte nur mit einer angiographischen Kontrolle mittels Koronarangiographie erfolgen. Eine angiographische Kontrolle mittels Koronarangiographie konnte in dieser Arbeit jedoch nur bei 63,1% (n = 358) der Patienten erzielt werden.

Die Beurteilung der sekundären Endpunkte (TVR, TLR) erfolgte in dieser Arbeit vor dem Hintergrund der klinischen Symptomatik und anhand der Stenosegraduierung des Untersuchenden. Andere vergleichbare Studien verwenden das Verfahren der Quantitativen Koronarangiographie (QCA), um das angiographische Ergebnis zu präzisieren^{90,123}. Die QCA ist ein computergestütztes Verfahren, das eine genaue Aussage über das Maß der Restenosierung erlaubt¹²⁶. Die QCA ermöglicht es, dass vergleichbare Studien den LLL als einen weiteren Endpunkt heranziehen^{124,127}. Da die QCA in dieser Arbeit nicht durchgängig verwendet wurde, konnte keine Aussage über den LLL getroffen werden.

Für nachfolgende Studien sind ausreichend Möglichkeiten geboten auf diese Arbeit aufzubauen. Eine nachfolgende Studie könnte beispielsweise in einer prospektiven, randomisierten Form durchgeführt werden. Auf diese Weise könnte nicht nur sichergestellt werden, dass beide Patientenkollektive gleich groß sind, sondern auch, dass die Nachbeobachtung in einheitlich festgelegten Zeitabständen erfolgt. Die Compliance der Patienten könnte vor Einschluss in die Studie sichergestellt werden, um so eine möglichst hohe Follow-up-Rate zu erzielen. Würde die QCA als zusätzliches diagnostisches Verfahren herangezogen, könnte das Maß der Restenosierung in beiden Kollektiven quantifiziert und verglichen werden.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lassen sich folgende Kernaussagen ableiten:

1. Hinsichtlich der Akuteffektivität, gemessen an der Anzahl periinterventionell aufgetretener MACEs, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden DEBs (SeQuent® Please vs. Pantera Lux).
2. Der SeQuent® Please Ballon zeigte gegenüber dem Pantera Lux Ballon hinsichtlich der Langzeiteffektivität, gemessen an der Anzahl aufgetretener MACEs im Follow-up, ein schlechteres Ergebnis, welches jedoch kein Signifikanzniveau erreicht.
3. Der Vergleich der beiden DEBs anhand der mittleren MACE-freien Überlebenszeit nach Kaplan-Meier zeigte ein signifikant schlechteres Abschneiden des SeQuent® Please Ballons gegenüber dem Pantera Lux Ballon.

Unterstützt werden die Ergebnisse dieser Arbeit durch Joner et al., die in ihrer Studie am Tiermodell den SeQuent® Please Ballon mit dem Pantera Lux Ballon und einem weiteren DEB (Elutax®) verglichen. Untersucht wurde die Reduktion des Neointimawachstums in einer ISR in einem BMS durch die verschiedenen DEBs anhand eines angiographischen Vergleichs mittels QCA und einer histopathologischen Untersuchung. Die mittels Pantera Lux behandelte Versuchstiergruppe zeigte in der Follow-up-Untersuchung nach 28 Tagen einen geringeren LLL als die mittels SeQuent® Please behandelte Versuchstiergruppe⁷³. In einem ähnlichen Studienmodell konnten Joner et al. wenig später nachweisen, dass mit dem Pantera Lux Ballon eine höhere Dosis Paclitaxel an das Zielgewebe abgegeben werden kann als mit dem SeQuent® Please Ballon¹²⁸.

Die Gründe für diese Ergebnisse und für das bessere Abschneiden des Pantera Lux Ballons in dieser Arbeit sind bisher nicht bekannt. Die Unterschiede zwischen beiden DEBs hinsichtlich ihrer Zusammensetzung (3-Komponentensystem aus Trägerballon, Trägersubstanz und Medikamentenbeschichtung) können als eine Erklärung diskutiert werden. Beide Ballons sind mit 3 µg/mm² Paclitaxel beschichtet. Beim SeQuent® Please wird das jodhaltige Röntgenkontrastmittel Iopromid als Trägersubstanz verwendet. Beim Pantera Lux hingegen wird BTHC als Trägersubstanz verwendet. Scheller et al. konnten anhand des Röntgenkontrastmittels Iopromid, das beim SeQuent® Please Ballon verwendet wird, bereits zeigen, dass der Trägersubstanz eine besondere Rolle bei der lokalen Freisetzung von Paclitaxel zukommt⁷⁵.

In einer folgenden Studie am Tiermodell konnten Speck et al. diese Ergebnisse bestätigen: Nach DEB-Intervention (Beschichtung mit $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ Paclitaxel, Acetonbasierte Trägersubstanz) und nach Applikation von Paclitaxel (gelöst in Iopromid) konnten höhere Medikamentenkonzentrationen im Zielgewebe nachgewiesen werden als nach einer DES-Implantation (Sirolimus freisetzender Stent, Cypher®)⁵¹.

Radke et al. verglichen in ihrer Studie am Tiermodell die Ergebnisse von vier DEBs. Alle DEBs waren mit $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ Paclitaxel beschichtet, aber mit unterschiedlichen Trägersubstanzen versehen (Iopromid, BTHC, Acetyltrihydroxyethylcitrat, Lecitin). Es konnte sowohl in der angiographischen Darstellung mittels QCA als auch in der histopathologischen Untersuchung gezeigt werden, dass die beiden DEBs, die Iopromid und BTHC als Trägersubstanz verwenden, den anderen beiden DEBs, die Acetyltrihydroxyethylcitrat und Lecitin als Trägersubstanz verwenden, deutlich überlegen sind⁷². Es wird deutlich, dass die Trägersubstanz eine entscheidende Bedeutung für die lokale Freisetzung von Paclitaxel hat. Verglichen mit anderen Trägersubstanzen hat das Röntgenkontrastmittel Iopromid den größten Studienhintergrund^{75,74,49,82}.

Die Verwendung von BTHC als Trägersubstanz bietet eine geeignete Alternative zur Verwendung von Iopromid als Trägersubstanz⁷². Ist BTHC gegenüber Iopromid in seiner Eignung als Trägersubstanz für Paclitaxel sogar überlegen, könnte das eine Erklärung für das bessere Abschneiden des Pantera Lux Ballons gegenüber dem SeQuent® Please Ballon in dieser Arbeit sein. Die Rolle der Trägersubstanz und insbesondere der Vergleich von BTHC und Iopromid als Trägersubstanz muss in prospektiven, randomisierten Studien genauer untersucht werden.

Der DEB setzt sich zusammen aus: Trägerballon, Trägersubstanz und Medikamentenbeschichtung. Bei der Diskussion der Ergebnisse müssen Unterschiede hinsichtlich des Trägerballons und der Medikamentenbeschichtung ebenfalls berücksichtigt werden. Beim SeQuent® Please Ballon wird zur Beschichtung ein dosimetrisches Verfahren auf Pipettierbasis verwendet und beim Pantera Lux Ballon ist es eine Mikropipettiertechnik. Ist eines der beiden Verfahren geeigneter zur Beschichtung des DEB? Kann durch eines der beiden Verfahren eine erleichterte Abgabe des Medikaments an das Zielgewebe erreicht werden? Kann eines der beiden Verfahren eine homogenere Beschichtung erzielen? Diese Fragen bleiben zunächst offen, denn es gibt bisher keine Daten, die sie beantworten können. Es werden experimentelle Studien gebraucht, die die Rolle der Medikamentenbeschichtung des DEB untersuchen.

Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beider DEBs zu ermöglichen, musste nachgewiesen werden, dass beide Patientenkollektive ähnliche Voraussetzungen hatten. Beide Patientenkollektive zeigten sowohl hinsichtlich ihrer Basischarakteristika als auch hinsichtlich des Schweregrades ihrer KHK keine wesentlichen Unterschiede. Lediglich für den Anteil der Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven nachgewiesen werden.

Bei der Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit müssen Unterschiede zwischen beiden Kollektiven hinsichtlich prozeduraler Faktoren jedoch unbedingt berücksichtigt werden. Der Vergleich beider Kollektive anhand der Länge der verwendeten DEBs zeigte einen hoch signifikanten Unterschied. Die verwendeten SeQuent® Please Ballons waren signifikant länger als die verwendeten Pantera Lux Ballons. Um das bestmögliche angiographische Resultat zu erzielen, muss die Auswahl der Länge des DEB auf die Länge der Stenose abgestimmt sein. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass die mittels SeQuent® Please Ballon intervenierten Stenosen signifikant länger waren als die mittels Pantera Lux Ballon intervenierten Stenosen.

Verschiedene Studien zeigen, dass sich mit der Länge einer Stenose das Risiko für das Auftreten einer Restenose und damit auch das Risiko für das Auftreten von MACE erhöht^{34,47}. Für die interventionelle Behandlung mittels koronarer Stents konnte bereits gezeigt werden, dass die Stentlänge mit dem Auftreten von MACE im Follow-up assoziiert ist^{129,130}. Lee et al. suchten in ihrer Studie nach potenziellen Prädiktoren für die Entstehung einer Restenose nach Implantation eines DES. Es wurden 1795 Patienten in die Studie eingeschlossen, die entweder einen Sirolimus-freisetzenden Stent (Cypher®) oder einen Paclitaxel-freisetzenden Stent (Taxus™) erhielten. Lee et al. konnten in beiden Kollektiven eine positive Korrelation zwischen der Länge des Stents und dem Auftreten einer Restenose nachweisen¹³¹.

Ob diese Ergebnisse auf die interventionelle Behandlung mittels DEB übertragen werden können, wird kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite verursacht ein längerer DEB mehr Gefäßverletzung, die in Studien unter anderem für das Auftreten einer Restenose verantwortlich gemacht wird²². Auf der anderen Seite wird durch einen längeren DEB auch eine höhere Dosis Paclitaxel an die Gefäßwand abgegeben, das die Zellhyperplasie der Gefäßintima hemmt⁶⁶. Die Frage, ob die Länge des verwendeten DEB mit dem Auftreten von MACE assoziiert ist, bleibt offen. Es gibt bisher keine Studien, die dieser Frage nachgehen. Ist die Länge des verwendeten DEB tat-

sächlich mit dem Auftreten von MACE assoziiert, könnte das als eine Erklärung für das schlechtere Abschneiden des SeQuent® Please Ballons gegenüber dem Pantera Lux Ballon in dieser Arbeit herangeführt werden.

Der Vergleich beider Kollektive hinsichtlich prozeduraler Faktoren zeigte außerdem einen signifikanten Unterschied der Inflationszeiten. Die Inflationszeiten des Pantera Lux Ballons ($48,97 \pm 12,66$) waren signifikant länger als die Inflationszeiten des SeQuent® Please Ballons ($46,36 \pm 13,7$). Wird durch eine längere Inflationszeit eine höhere Medikamentenkonzentration im Zielgewebe erreicht, müsste dies bei der Diskussion der Ergebnisse unbedingt berücksichtigt werden. Verschiedene Studien untersuchten am Tiermodell den Einfluss der Inflationszeit des DEB auf das angiographische Ergebnis. Cremers et al. kombinierten in ihrer Studie die DEB-Intervention mit einer BMS-Implantation. Untersucht wurden das angiographische sowie das histopathologische Ergebnis bei fünf Versuchstiergruppen, die sich hinsichtlich der Inflationszeiten (10 sek und 60 sek) und der Anzahl verwendeter DEBs unterschieden. Trotz dieser Unterschiede zeigten die Versuchstiergruppen ähnliche und der Kontrollgruppe überlegene Ergebnisse. Cremers et al. schlussfolgerten aufgrund dieser Ergebnisse, dass das Medikament bereits innerhalb der ersten Sekunden an das Zielgewebe abgegeben wird¹³². Demnach sind schon kurze Inflationszeiten ausreichend, um eine geeignete Medikamentenkonzentration im Zielgewebe zu erreichen. Joner et al. unterstützten wenig später mit einem ähnlichen Studienmodell diese Ergebnisse.

In der Studie von Joner et al. kamen der SeQuent® Please Ballon und der Pantera Lux Ballon mit unterschiedlichen Inflationszeiten (30 sek, 60 sek und 2x60 sek) bei Versuchstieren zum Einsatz. Die angiographischen und histopathologischen Ergebnisse zeigten, dass eine längere Inflationszeit keinen zusätzlichen Effekt hinsichtlich der antiproliferativen Wirkung erbringt¹²⁸. Vor diesem Studienhintergrund wird für die Ergebnisse dieser Arbeit deutlich: Der Unterschied zwischen beiden Kollektiven hinsichtlich der Inflationszeiten kann vernachlässigt werden. Daraus folgt, dass eine längere Inflationszeit das bessere Abschneiden des Pantera Lux Ballons gegenüber dem SeQuent® Please Ballon in dieser Arbeit nicht erklären kann.

Während der DEB-Intervention war es dem Ermessen des Untersuchenden überlassen, zur Behandlung einer Stenose zwei oder mehr DEBs überlappend zu verwenden. Der Vergleich beider Kollektive anhand der Anzahl verwendeter DEBs zeigte

einen signifikanten Unterschied. Im SeQuent® Please Kollektiv wurden zur Behandlung einer Stenose signifikant häufiger zwei oder mehr DEBs verwendet als im Pantera Lux Kollektiv. Es muss davon ausgegangen werden, dass eine höhere Medikamentendosis an das Zielgewebe abgegeben wird, wenn zwei oder mehr DEBs überlappend verwendet werden. Für die interventionelle Behandlung mittels DES-Implantation wurde bereits gezeigt, dass die Reaktionen des Zielgewebes im Stentbereich, wie zum Beispiel eine Entzündungsreaktion oder eine verzögerte Reendothelialisierung, dosisabhängig auftreten¹³³. Scheller et al. konnten am Tiermodell zeigen, dass koronare Stents, die mit einer hohen Dosis Paclitaxel beschichtet waren, gehäuft zu angiographisch dokumentierten thrombotischen Stentverschlüssen führten¹³⁴. Ein thrombotischer Stentverschluss verursacht einen akuten Verschluss des Gefäßes und kann zum Myokardinfarkt mit kardiogenem Schock bis hin zum plötzlichen Herztod führen^{135,136}.

Es resultiert die Frage, ob diese Ergebnisse auf die interventionelle Behandlung mittels DEB übertragbar sind. Cremers et al. untersuchten in ihrer Studie am Tiermodell, ob eine höhere Medikamentendosis das Risiko thrombotischer Gefäßverschlüsse nach einer DEB-Intervention erhöht¹³². Eine Versuchstiergruppe dieser Studie wurde mit DEBs behandelt, die mit einer höheren Dosis Paclitaxel beschichtet waren ($5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$). Eine weitere Versuchstiergruppe wurde mit zwei überlappenden DEBs behandelt, die mit der höheren Dosis Paclitaxel beschichtet waren ($2 \times 5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$). Die in dieser Versuchstiergruppe mittels DEB-Intervention applizierte Medikamentendosis ($10 \mu\text{g}/\text{mm}^2$) war mehr als drei Mal so hoch wie die bei Patienten im klinischen Alltag übliche Dosis¹²³. In der Nachbeobachtung mittels QCA und histopathologischer Untersuchung zeigte sich bei keinem Versuchstier ein thrombotischer Gefäßverschluss.

Cremers et al. schlussfolgerten daraus, dass DEBs auch überlappend verwendet werden können, ohne dadurch das Risiko für einen thrombotischen Gefäßverschluss zu erhöhen¹³². Das bedeutet für die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit: Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die höhere Anzahl verwendeter Ballons im SeQuent® Please Kollektiv zu einem vermehrten Auftreten thrombotischer Gefäßverschlüsse geführt hat. Somit kann das schlechtere Abschneiden des SeQuent® Please Ballons gegenüber dem Pantera Lux Ballon in dieser Arbeit nicht durch die höhere Anzahl verwendeter Ballons erklärt werden. Es werden jedoch weitere Studien benötigt, um dieses Thema noch genauer diskutieren zu können.

4.4 Diskussion der Ergebnisse des SeQuent® Please

Beim Vergleich der Ergebnisse des SeQuent® Please Ballons in dieser Arbeit mit den Ergebnissen in anderen Studien, anhand definierter klinischer und angiographischer Endpunkte (MACE), fällt auf: Die Ergebnisse des SeQuent® Please Ballons in dieser Arbeit bleiben hinter den Ergebnissen einiger vergleichbarer Studien zurück.

In einer der ersten Studien, die die Anwendbarkeit und Effektivität des DEBs untersuchten, randomisierten Scheller et al. im Jahr 2006 insgesamt 108 Patienten mit einer ISR in einem BMS (PACCOATH ISR I/II). Eine Hälfte der Patienten wurde mit einem unbeschichteten, konventionellen Ballon behandelt, die andere Hälfte mit einem DEB (PACCOATH®, Vorläufer des SeQuent® Please Ballons). Im Kollektiv, das mittels PACCOATH® Ballon behandelt wurde, lag die MACE-Rate im 12-Monats-Follow-up bei 9% (im 24-Monats-Follow-up bei 11%) und die TLR-Rate bei 4% (im 24-Monats-Follow-up bei 6%). MACE wurde definiert als ACS, Stent-Thrombose, TLR, Schlaganfall und Tod (keine Differenzierung zwischen kardialem und nicht-kardialem Tod)⁷⁶.

Habara et al. randomisierten 208 Patienten mit einer ISR in einem BMS/DES, um die interventionelle Behandlung mittels DEB (SeQuent® Please) mit einem unbeschichteten, konventionellen Ballon zu vergleichen. Im Kollektiv, das mittels SeQuent® Please Ballon behandelt wurde, lag die MACE-Rate im 6-Monats-Follow-up bei 6,6% und die TLR-Rate bei 2,9%. MACE wurde definiert als Myokardinfarkt, Stent-Thrombose, TVR, TLR und Tod (keine Differenzierung zwischen kardialem und nicht-kardialem Tod)¹³⁷.

Rittger et al. verglichen in ihrer Studie mit 110 Patienten die Ergebnisse der DEB-Intervention (SeQuent® Please) mit einem unbeschichteten, konventionellen Ballon zur Behandlung einer ISR in einem DES (PEPCAD-DES). Im Kollektiv, das mittels SeQuent® Please Ballon behandelt wurde, lag die MACE-Rate im 6-Monats-Follow-up bei 16,7% und die TLR-Rate bei 15,3%. MACE wurde definiert als Myokardinfarkt (wenn die Ursache auf das Zielgefäß zurückgeführt werden konnte), TLR und kardialer Tod¹³⁸.

Alfonso et al. randomisierten 309 Patienten mit einer ISR in einem DES, um die interventionelle Behandlung mittels DEB (SeQuent® Please) mit einer DES-Implantation (Xience® Prime) zu vergleichen (RIBS IV). Im Kollektiv, das mittels Se-

Quent® Please Ballon behandelt wurde, lag die MACE-Rate im 12-Monats-Follow-up bei 18% und die TLR-Rate bei 13%. MACE wurde definiert als Myokardinfarkt, TVR, TLR und kardialer Tod⁶⁸.

Almalla et al. rekrutierten 86 Patienten mit einer ISR in einem DES, um die interventionelle Behandlung mittels DEB (SeQuent® Please) mit einer DES-Implantation (Xience® V) zu vergleichen. Im Kollektiv, das mittels SeQuent® Please Ballon behandelt wurde, lag die MACE-Rate im 12-Monats-Follow-up bei 8,6% und die TLR-Rate bei 4,3%. MACE wurde definiert als Myokardinfarkt, TLR und Tod (keine Differenzierung zwischen kardialem und nicht-kardialem Tod)¹³⁹.

Alle zum Vergleich angeführten Studien untersuchen die Anwendbarkeit und Effektivität des DEB (SeQuent® Please) bei der interventionellen Behandlung einer ISR. Daher werden zum Vergleich mit den genannten Studien die Ergebnisse des ISR-SeQuent® Please Kollektivs der vorliegenden Arbeit betrachtet. Die MACE-Rate im Follow-up des ISR-SeQuent® Please Kollektivs lag bei 28,9% und die TLR-Rate bei 15,1%. MACE wurde definiert als ACS, ACB, TVR, TLR und kardialer Tod.

Beim Vergleich der Ergebnisse des SeQuent® Please Ballons in dieser Arbeit mit dem Studienhintergrund muss beachtet werden, dass es Unterschiede zwischen den Studienmodellen gibt, die die Vergleichbarkeit einschränken. Es fällt auf, dass sowohl die Definition der Endpunkte (ACS vs. Myokardinfarkt) als auch die zeitlichen Abstände, innerhalb derer die Nachbeobachtung erfolgte, nicht einheitlich waren.

Eine weitere mögliche Erklärung für das insgesamt schlechtere Abschneiden des SeQuent® Please Ballons in dieser Arbeit ist die Selektion der Patientenkollektive in anderen Studien durch Ausschlusskriterien (Selektionsbias). Scheller et al. schlossen Patienten mit einem ACS oder einer Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 2 mg/dl) aus ihrer Studie aus⁷⁶. Habara et al. schlossen sowohl Patienten mit komplexen Läsionen (stark kalzifizierte Stenosen, mehrere Stenosen im Zielgefäß, Bifurkationsstenosen, Stenosen in einem Bypassgefäß) als auch Patienten mit einem ACS, einer LVF < 30%, einer Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 1,5 mg/dl) oder einem Schlaganfall aus ihrer Studie aus¹³⁷. Rittger et al. legten für ihre Studie vor allem stenosespezifische Ausschlusskriterien fest: Patienten mit einem Thrombus im Zielgefäß, einer Bifurkationsstenose, mehreren Stenosen im Zielgefäß, einer Stenose in einem Bypassgefäß oder dem linken Hauptstamm wurden ausgeschlossen¹³⁸. Alfonso et al. legten für ihre Studie sowohl klinische als auch stenosespezifische Aus-

schlusskriterien fest⁶⁸. Almalla et al. schlossen Patienten mit einem ACS aus ihrer Studie aus¹³⁹.

Das SeQuent® Please Kollektiv in dieser Arbeit ist ein *all comers*-Kollektiv und enthielt im Gegensatz zu den Patientenkollektiven anderer Studien nicht nur klinisch schwer kranke Patienten, sondern auch Patienten mit komplexen Stenosen. Damit kann eine, gegenüber anderen Studien, höhere MACE-Rate des SeQuent® Please Kollektivs im Follow-up erklärt werden.

Wöhrle et al. veröffentlichten im Jahr 2012 ihre Studie „*SeQuent® Please World Wide Registry*“. In diese prospektive, nicht randomisierte, in 75 verschiedenen Kliniken durchgeführte Studie wurden 2095 Patienten mit insgesamt 2234 Stenosen eingeschlossen. Es gab keine klinischen oder stenosespezifischen Ausschlusskriterien. Lediglich Frauen im gebärfähigen Alter und Patienten mit Kontraindikationen gegen die duale TAH oder Allergien gegen Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Heparin oder Paclitaxel wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Wöhrle et al. zeigten anhand eines großen Kollektivs die Anwendbarkeit und Effektivität des DEBs (SeQuent® Please) für unterschiedliche Indikationen (ISR in einem BMS/DES, *de-novo-Läsion*). Die MACE-Rate im 9-Monats-Follow-up lag bei 6,7% und die TLR-Rate bei 5,2%. MACE wurde definiert als ACS, TLR und kardialer Tod⁵⁶. Die Vergleichbarkeit zur vorliegenden Arbeit ist besser, da Wöhrle et al. in ihrer Studie ebenfalls ein *all comers*-Kollektiv behandelten. Dennoch bleiben die Ergebnisse des SeQuent® Please Ballons in der vorliegenden Arbeit hinter den Ergebnissen der *SeQuent® Please World Wide Registry* von Wöhrle et al. zurück.

Beim Vergleich der Patientendaten finden sich hinsichtlich der Basischarakteristika und der prozeduralen Faktoren keine wesentlichen Unterschiede. Beim Vergleich des Follow-up fällt jedoch auf, dass sich die Zeiträume innerhalb derer die Nachbeobachtung erfolgte, unterscheiden. Der Zeitraum der Nachbeobachtung in der Studie von Wöhrle et al. war mit 9 Monaten wesentlich kürzer als der Zeitraum der Nachbeobachtung in der vorliegenden Arbeit mit 31 Monaten. In einigen anderen Studien hat sich gezeigt, dass sowohl die MACE- als auch die TLR-Raten ansteigen, wenn der Zeitraum der Nachbeobachtung verlängert wird^{140,141,142}.

Eine weitere mögliche Erklärung für das schlechtere Abschneiden des SeQuent® Please Ballons in dieser Arbeit gegenüber der *SeQuent® Please World Wide Registry* sind Unterschiede, die das Studienmodell betreffen. Beide Studien betrachten

ein nicht-randomisiertes *all-comers*-Kollektiv, jedoch ist die vorliegende Arbeit eine retrospektive Datenanalyse und die *SeQuent® Please World Wide Registry* ist eine prospektiv durchgeführte Studie. Eine mögliche Behandler-Bias im Sinne der Bevorzugung von an der Studie teilnehmenden Patienten sowie eine mögliche erhöhte Compliance der an der Studie teilnehmenden Patienten sind unbedingt zu berücksichtigen.

4.5 Diskussion der Ergebnisse des Pantera Lux

Wie bereits für den *SeQuent® Please Ballon* gezeigt, bleiben auch die Ergebnisse des *Pantera Lux Ballons* in dieser Arbeit hinter den Ergebnissen in vergleichbaren Studien zurück. Zunächst fällt auf, dass der *Pantera Lux Ballon* einen wesentlich kleineren Studienhintergrund hat als der *SeQuent® Please Ballon*. Derzeit gibt es lediglich zwei Studien, die die Anwendbarkeit und Effektivität des *Pantera Lux Ballons* untersuchen.

Hehrlein et al. zeigten in der *PEPPER* Studie mit 45 Patienten die Anwendbarkeit des *Pantera Lux Ballons* bei der interventionellen Behandlung einer ISR in einem BMS/DES. Die MACE-Rate im 6-Monats-Follow-up lag bei 7,7% und die TLR-Rate bei 2,6%. MACE wurde definiert als Myokardinfarkt, TVR und TLR. Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt: LVF < 30%, ACS und ein Thrombus im Zielgefäß⁵⁷. Die *PEPPER* Studie wurde von der Firma Biotronik, die den *Pantera Lux Ballon* herstellt, in Auftrag gegeben und finanziell unterstützt. Im Vergleich zur *PEPPER* Studie lag die MACE-Rate des ISR-*Pantera Lux* Kollektivs der vorliegenden Arbeit bei 24,8% und die TLR-Rate bei 15,3%.

Besser vergleichbar sind die Ergebnisse des *Pantera Lux Ballons* der vorliegenden Arbeit mit den Ergebnissen der *DELUX* Studie, da diese ebenfalls ein *all comers*-Kollektiv behandelt. *DELUX* ist eine prospektive, multicenter Studie. Toelg et al. rekrutierten 1064 Patienten, die aus unterschiedlichen Indikationen (ISR in einem BMS/DES, *de-novo-Läsion*) mit dem *Pantera Lux Ballon* behandelt wurden. Die MACE-Rate im 12-Monats-Follow-up lag bei 15,1% und die TLR-Rate bei 7%. MACE wurde definiert als Myokardinfarkt, TVR und Tod (keine Differenzierung zwischen kardialer und nicht-kardialer Todesursache)¹⁰⁵. Die *DELUX* Studie wurde ebenfalls von der Firma Biotronik in Auftrag gegeben und finanziell unterstützt. Im Vergleich

zur DELUX Studie lag die MACE-Rate des Pantera Lux Kollektivs der vorliegenden Arbeit bei 25,5% und die TLR-Rate bei 14,5%.

Wie bereits beim SeQuent® Please Ballon gezeigt, gibt es auch beim Vergleich des Pantera Lux Ballons mit dem Studienhintergrund (PEPPER und DELUX) Unterschiede zwischen den Studienmodellen, die die Vergleichbarkeit der Studien einschränken. Hehrlein et al. berichten in der PEPPER Studie im Vergleich zur vorliegenden Arbeit und zur DELUX Studie die niedrigsten MACE- und TLR-Raten⁵⁷. Bei der Diskussion der Ergebnisse der PEPPER Studie muss nicht nur ein mögliches Selektionsbias durch Ausschlusskriterien, sondern auch der kürzere Follow-up Zeitraum berücksichtigt werden⁵⁷. Toelg et al. berichten in der DELUX Studie höhere MACE- und TLR-Raten als Hehrlein et al. in der PEPPER Studie. Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit zeigt der Pantera Lux Ballon in der DELUX Studie jedoch ein besseres Abschneiden¹⁰⁵. Bei der Diskussion dieser Ergebnisse müssen nicht nur unterschiedliche Follow-up Zeiträume, sondern auch ein mögliches Behandlerbias (Prospektive Studie vs. Retrospektive Datenanalyse) berücksichtigt werden. Hinzu kommt ein möglicher Interessenkonflikt bei den Autoren von PEPPER und DELUX, da beide Studien von der Firma Biotronik in Auftrag gegeben und finanziert wurden. Um den Studienhintergrund zu vergrößern, werden weitere klinische Studien benötigt, die die Anwendbarkeit und Effektivität des Pantera Lux Ballons, unabhängig vom Hersteller, untersuchen.

5 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen anhand eines großen *all comers*-Kollektivs die sichere klinische Anwendbarkeit und Effektivität des SeQuent® Please Ballons und des Pantera Lux Ballons bei der interventionellen Behandlung der KHK. Der DEB hat bei der interventionellen Behandlung der ISR bisher den größten Studienhintergrund und die größte klinische Evidenz. Aus dieser Arbeit kann geschlussfolgert werden, dass der DEB auch für weitere Indikationen (*de-novo-Läsion*, Bifurkationsstenose, CTO) eine geeignete Therapieoption bietet.

Beim Vergleich der Ergebnisse der beiden DEBs (SeQuent® Please vs. Pantera Lux) lassen sich aus dieser Arbeit drei Kernaussagen ableiten:

1. Hinsichtlich der Akuteffektivität zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden DEBs.
2. Der SeQuent® Please Ballon zeigte gegenüber dem Pantera Lux Ballon hinsichtlich der Langzeiteffektivität ein schlechteres Ergebnis, welches jedoch kein Signifikanzniveau erreicht.
3. Der Vergleich der beiden DEBs anhand der mittleren MACE-freien Überlebenszeit nach Kaplan-Meier zeigte ein signifikant schlechteres Abschneiden des SeQuent® Please Ballons gegenüber dem Pantera Lux Ballon.

Somit kann geschlussfolgert werden, dass die Hypothese zum Teil bestätigt und zum Teil widerlegt wurde. Bestätigt wurde die Hypothese hinsichtlich des Akutverlaufs, da beide DEBs hier gleichwertige Ergebnisse zeigten. Widerlegt wurde die Hypothese jedoch hinsichtlich des Langzeitverlaufs, da hier der Pantera Lux Ballon gegenüber dem SeQuent® Please Ballon überlegene Ergebnisse zeigte.

Studien beweisen, dass die Trägersubstanz eine besondere Bedeutung für die lokale Medikamentenfreisetzung hat. Eine mögliche Schlussfolgerung daraus ist, dass die beim Pantera Lux Ballon verwendete Trägersubstanz BTHC geeigneter ist als die beim SeQuent® Please Ballon verwendete Trägersubstanz Iopromid. Um diese Schlussfolgerung zu diskutieren, werden weitere Studien benötigt, die die Bedeutung der Trägersubstanz genauer untersuchen und unterschiedliche Trägersubstanzen miteinander vergleichen. Da es sich um ein 3-Komponentensystem aus Trägerballon, Trägersubstanz und Medikamentenbeschichtung handelt, müssen Unterschiede hin-

sichtlich des Trägerballons und der Medikamentenbeschichtung ebenfalls berücksichtigt werden. Zu diesen Themen gibt es bisher keine Studien.

Beim Vergleich beider DEBs (SeQuent® Please vs. Pantera Lux) hinsichtlich prozeduraler Faktoren (Ballonlänge, Inflationszeit, Anzahl verwendeter Ballons) zeigten sich signifikante Unterschiede. Aus den Ergebnissen verschiedener Studien am Tiermodell kann geschlussfolgert werden, dass die Unterschiede zwischen beiden Kollektiven hinsichtlich der Inflationszeit und der Anzahl verwendeter Ballons vernachlässigt werden können. Welchen Einfluss die Ballonlänge auf die Ergebnisse hat und ob die Ballonlänge als möglicher Prädiktor für das Auftreten von MACE berücksichtigt werden muss, wird bisher kontrovers diskutiert. Der Einfluss prozeduraler Faktoren auf die Ergebnisse des DEB muss sowohl anhand experimenteller als auch anhand klinischer Studien untersucht werden.

Zusammengefasst bietet der DEB eine geeignete Therapieoption bei der interventionellen Behandlung der KHK und hat das Therapieregime erheblich erweitert. Da es sich beim DEB noch um ein neues Verfahren handelt, sind im Verlauf dieser Arbeit viele neue Fragen aufgetreten, die es in Zukunft zu untersuchen gilt.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Evans, N., Ambler, A. C. & Dodson, W. Coronary Disease-Its Pathogenesis. *Calif. West. Med.* **38**, 98–102 (1933).
2. Levy, R. L. Coronary Insufficiency: Observations on Diagnosis and Treatment. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **17**, 898–910 (1941).
3. Oille, J. A. & Rykert, H. The clinical manifestations of coronary disease. *Can. Med. Assoc. J.* **32**, 35–41 (1935).
4. WHO | The top 10 causes of death. *WHO* Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. (Accessed: 21st April 2016)
5. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs). *WHO* Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. (Accessed: 29th May 2014)
6. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. (2013). Available at: <http://www.bhf.org.uk/publications/view-publication> (Accessed: 29th May 2014)
7. Gößwald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E. & Busch, M. A. Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40–79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **56**, 650–655 (2013).
8. Herzinfarkt Mortalität Morbidität und Letalität, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Available at: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc>. (Accessed: 20th April 2016)
9. Dawber, T. R. & Kannel, W. B. An epidemiologic study of heart disease: the Framingham study. *Nutr. Rev.* **16**, 1–4 (1958).
10. Ecological Analysis of the Association between Mortality and Major Risk Factors of Cardiovascular Disease. *Int. J. Epidemiol.* **23**, 505–516 (1994).
11. Chronische KHK - nationale Versorgungsleitlinien, 4. Auflage, Erscheinungsdatum 02/2016. Available at: <http://www.leitlinien.de/nvl/khk>. (Accessed: 20th April 2016)
12. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* **31**, 2501–2555 (2010).
13. Gruentzig, A. Results from coronary angioplasty and implications for the future. *Am. Heart J.* **103**, 779–783 (1982).
14. Krug, K. Aktuelle Daten zeigen: Herzkatheter-Interventionen sind in Deutschland gut und sicher, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK).
15. Won, H. *et al.* Percutaneous Coronary Intervention Is More Beneficial Than Optimal Medical Therapy in Elderly Patients with Angina Pectoris. *Yonsei Med. J.* **57**, 382–387 (2016).
16. John, F. *et al.* Treatment of coronary three-vessel disease in patients above 75 years. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **141**, e53-59 (2016).
17. Perkutane Koronarintervention (PCI), Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), 2008.
18. Grüntzig, A. R., Senning, Å. & Siegenthaler, W. E. Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. *N. Engl. J. Med.* **301**, 61–68 (1979).
19. Bredlau, C. E. *et al.* In-hospital morbidity and mortality in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Circulation* **72**, 1044–1052 (1985).
20. Destro, G., Barbieri, E., Molinari, G., Oliva, M. & Zardini, P. The angiographic evaluation of elastic recoil after coronary angioplasty. *Cardiol. Rome Italy* **37**, 533–537 (1992).
21. Rozenman, Y., Gilon, D., Welber, S., Sapoznikov, D. & Gotsman, M. S. Clinical and angiographic predictors of immediate recoil after successful coronary angioplasty and relation to late restenosis. *Am. J. Cardiol.* **72**, 1020–1025 (1993).
22. Wilensky, R. L. *et al.* Vascular Injury, Repair, and Restenosis After Percutaneous Transluminal Angioplasty in the Atherosclerotic Rabbit. *Circulation* **92**, 2995–3005 (1995).
23. Nobuyoshi, M. *et al.* Restenosis After Successful Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: Serial Angiographic Follow-Up of 229 Patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **12**, 616–623 (1988).
24. Holmes, D. R. *et al.* Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am. J. Cardiol.* **53**, 77C–81C (1984).

25. Levine, S., Ewels, C. J., Rosing, D. R. & Kent, K. M. Coronary angioplasty: clinical and angiographic follow-up. *Am. J. Cardiol.* **55**, 673–676 (1985).
26. Erbel, R. *et al.* Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N. Engl. J. Med.* **339**, 1672–1678 (1998).
27. Fischman, D. L. *et al.* A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* **331**, 496–501 (1994).
28. Haude, M., Erbel, R., Issa, H. & Meyer, J. Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* **21**, 26–34 (1993).
29. Serruys, P. W. *et al.* A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. *N. Engl. J. Med.* **331**, 489–495 (1994).
30. Haude, M. *et al.* Results of intracoronary stents for management of coronary dissection after balloon angioplasty. *Am. J. Cardiol.* **67**, 691–696 (1991).
31. Le Breton, H. *et al.* Randomised comparison of coronary stenting with and without balloon predilatation in selected patients. *Heart Br. Card. Soc.* **86**, 302–308 (2001).
32. Carrozza, J. P., Kuntz, R. E., Fishman, R. F. & Baim, D. S. Restenosis after arterial injury caused by coronary stenting in patients with diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* **118**, 344–349 (1993).
33. Akiyama, T. *et al.* Angiographic and clinical outcome following coronary stenting of small vessels: A comparison with coronary stenting of large vessels. *J. Am. Coll. Cardiol.* **32**, 1610–1618 (1998).
34. Kastrati, A. *et al.* Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am. J. Cardiol.* **83**, 1617–1622 (1999).
35. Mehran, R. *et al.* Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc. Interv.* **4**, 952–961 (2011).
36. Uren, N. G. *et al.* Predictors and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. *Eur. Heart J.* **23**, 124–132 (2002).
37. Cheneau, E. *et al.* Predictors of Subacute Stent Thrombosis Results of a Systematic Intravascular Ultrasound Study. *Circulation* **108**, 43–47 (2003).
38. Bauters, C. *et al.* Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **31**, 1291–1298 (1998).
39. Farb, A. *et al.* Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation* **99**, 44–52 (1999).
40. Räber, L. *et al.* Long-term comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents for coronary revascularization. *J. Am. Coll. Cardiol.* **57**, 2143–2151 (2011).
41. Park, S.-J. *et al.* A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1537–1545 (2003).
42. Degertekin, M. *et al.* Persistent Inhibition of Neointimal Hyperplasia After Sirolimus-Eluting Stent Implantation Long-Term (Up to 2 Years) Clinical, Angiographic, and Intravascular Ultrasound Follow-Up. *Circulation* **106**, 1610–1613 (2002).
43. Joner, M. *et al.* Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* **48**, 193–202 (2006).
44. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E & *et al.* Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* **293**, 2126–2130 (2005).
45. McFadden, E. P. *et al.* Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet Lond. Engl.* **364**, 1519–1521 (2004).
46. Stone, G. W. *et al.* Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **294**, 1215–1223 (2005).
47. Moses, J. W. *et al.* Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1315–1323 (2003).
48. Dangas, G. D. *et al.* In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J. Am. Coll. Cardiol.* **56**, 1897–1907 (2010).

49. Scheller, B. *et al.* Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N. Engl. J. Med.* **355**, 2113–2124 (2006).
50. Posa, A. *et al.* Attainment of local drug delivery with paclitaxel-eluting balloon in porcine coronary arteries. *Coron. Artery Dis.* **19**, 243–247 (2008).
51. Speck, U. *et al.* Neointima Inhibition: Comparison of Effectiveness of Non–Stent-based Local Drug Delivery and a Drug-eluting Stent in Porcine Coronary Arteries. *Radiology* **240**, 411–418 (2006).
52. Bonaventura, K., Sonntag, S. & Kleber, F. X. Antiplatelet therapy in the era of percutaneous coronary intervention with drug-eluting balloons. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **7**, K106-111 (2011).
53. Loh, J. P., Barbash, I. M. & Waksman, R. The current status of drug-coated balloons in percutaneous coronary and peripheral interventions. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **9**, 979–988 (2013).
54. Hwang, C.-W., Wu, D. & Edelman, E. R. Physiological Transport Forces Govern Drug Distribution for Stent-Based Delivery. *Circulation* **104**, 600–605 (2001).
55. Scheller, B., Speck, U. & Böhm, M. Prevention of restenosis: is angioplasty the answer? *Heart* **93**, 539–541 (2007).
56. Wöhrle, J. *et al.* SeQuent Please World Wide Registry: Clinical Results of SeQuent Please Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty in a Large-Scale, Prospective Registry Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 1733–1738 (2012).
57. Hehrlein, C. *et al.* Description of Pantera Lux paclitaxel-releasing balloon and preliminary quantitative coronary angiography (QCA) results at six months in patients with coronary in-stent restenosis. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* K119-124 (2011).
58. Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P. & McPhail, A. T. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2325–2327 (1971).
59. Rowinsky, E. K. & Donehower, R. C. Paclitaxel (Taxol). *N. Engl. J. Med.* **332**, 1004–1014 (1995).
60. Gelmon, K. The taxoids: paclitaxel and docetaxel. *The Lancet* **344**, 1267–1272 (1994).
61. Schiff, P. B. & Horwitz, S. B. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **77**, 1561–1565 (1980).
62. Colombo, A. *et al.* Randomized Study to Assess the Effectiveness of Slow- and Moderate-Release Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Artery Lesions. *Circulation* **108**, 788–794 (2003).
63. 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* **293**, 165–171 (2005).
64. Stone, G. W. *et al.* Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N. Engl. J. Med.* **356**, 998–1008 (2007).
65. Sollott, S. J. *et al.* Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat. *J. Clin. Invest.* **95**, 1869–1876 (1995).
66. Axel, D. I. *et al.* Paclitaxel Inhibits Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration In Vitro and In Vivo Using Local Drug Delivery. *Circulation* **96**, 636–645 (1997).
67. 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.* **59**, 1377–1382 (2012).
68. Alfonso, F. *et al.* A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **66**, 23–33 (2015).
69. Scheller, B. *et al.* Paclitaxel Balloon Coating, a Novel Method for Prevention and Therapy of Restenosis. *Circulation* **110**, 810–814 (2004).
70. Straubinger, R. M., Sharma, A., Murray, M. & Mayhew, E. Novel Taxol formulations: Taxol-containing liposomes. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 69–78 (1993).

71. Jordan, M. A., Toso, R. J., Thrower, D. & Wilson, L. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **90**, 9552–9556 (1993).
72. Radke, P. W. *et al.* Vascular effects of paclitaxel following drug-eluting balloon angioplasty in a porcine coronary model: the importance of excipients. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **7**, 730–737 (2011).
73. Joner, M. *et al.* Comparative assessment of drug-eluting balloons in an advanced porcine model of coronary restenosis: *Thromb. Haemost.* **105**, 864–872 (2011).
74. 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.* **24**, 1462–1467 (2003).
75. Scheller, B., Speck, U., Schmitt, A., Böhm, M. & Nickenig, G. Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **42**, 1415–1420 (2003).
76. Scheller, B. *et al.* Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin. Res. Cardiol.* **97**, 773–781 (2008).
77. Cortese, B. *et al.* Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart Br. Card. Soc.* **96**, 1291–1296 (2010).
78. Bondesson, P. *et al.* Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **8**, 444–449 (2012).
79. Basavarajaiah, S. *et al.* Treatment of drug-eluting stent restenosis: Comparison between drug-eluting balloon versus second-generation drug-eluting stents from a retrospective observational study. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* (2015).
80. Vaquerizo, B. *et al.* One-year outcomes with angiographic follow-up of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of in-stent restenosis: insights from Spanish multicenter registry. *J. Intervent. Cardiol.* **24**, 518–528 (2011).
81. Stella, P. R. *et al.* The Valentines Trial: results of the first one week worldwide multicentre enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DIOR paclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **7**, 705–710 (2011).
82. Scheller, B. *et al.* Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc. Interv.* **5**, 323–330 (2012).
83. Gao, S. *et al.* Efficacy of Drug-Eluting Balloons for Patients With In-Stent Restenosis A Meta-Analysis of 8 Randomized Controlled Trials. *Angiology* 3319715611826 (2015).
84. 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.* **63**, 1378–1386 (2014).
85. Unverdorben, M. *et al.* Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* **119**, 2986–2994 (2009).
86. Goel, S. S. *et al.* Management of drug eluting stent in-stent restenosis: A systematic review and meta-analysis. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* (2015). doi:10.1002/ccd.26151
87. Habara, S. *et al.* Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc. Interv.* **4**, 149–154 (2011).
88. 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* **381**, 461–467 (2013).
89. Indermuehle, A. *et al.* Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Br. Card. Soc.* **99**, 327–333 (2013).
90. Hehrlein, C. *et al.* Twelve-month results of a paclitaxel releasing balloon in patients presenting with in-stent restenosis First-in-Man (PEPPER) trial. *Cardiovasc. Revascularization Med. Mol. Interv.* **13**, 260–264 (2012).

91. Elezi, S. *et al.* Vessel Size and Long-Term Outcome After Coronary Stent Placement. *Circulation* **98**, 1875–1880 (1998).
92. Schofer, J. *et al.* Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *The Lancet* **362**, 1093–1099 (2003).
93. Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E & *et al.* Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: A randomized trial. *JAMA* **292**, 2727–2734 (2004).
94. Mehilli, J. *et al.* Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur. Heart J.* **27**, 260–266 (2006).
95. 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.* **60**, 2473–2480 (2012).
96. Zeymer, U. *et al.* Prospective ‘real world’ registry for the use of the ‘PCB only’ strategy in small vessel de novo lesions. *Heart* **100**, 311–316 (2014).
97. Unverdorben, M. *et al.* Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc.* **99**, 165–174 (2010).
98. Rathore, S. *et al.* Procedural and In-Hospital Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusions of Coronary Arteries 2002 to 2008: Impact of Novel Guide-wire Techniques. *JACC Cardiovasc. Interv.* **2**, 489–497 (2009).
99. Werner, G. S. *et al.* Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* **44**, 2301–2306 (2004).
100. Rubartelli, P. *et al.* Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stent for treatment of patients with total coronary occlusions: results of the GISSOC II-GISE multicentre randomized trial. *Eur. Heart J.* **31**, 2014–2020 (2010).
101. Wöhrle, J. & Werner, G. S. Paclitaxel-coated balloon with bare-metal stenting in patients with chronic total occlusions in native coronary arteries. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* **81**, 793–799 (2013).
102. Poerner, T. C. *et al.* A prospective randomised study using optical coherence tomography to assess endothelial coverage and neointimal proliferation at 6-months after implantation of a coronary everolimus-eluting stent compared with a bare metal stent postdilated with a paclitaxel-eluting balloon (OCTOPUS Trial): rationale, design and methods. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **7**, K93-99 (2011).
103. Gutiérrez-Chico, J. L. *et al.* Paclitaxel-coated balloon in combination with bare metal stent for treatment of de novo coronary lesions: an optical coherence tomography first-in-human randomised trial, balloon first vs. stent first. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **7**, 711–722 (2011).
104. Kaul, U. *et al.* The Paclitaxel-eluting PTCA-balloon in combination with a cobalt-chromium stent in two different sequences to treat de novo coronary artery lesions: An angiographic follow up study. *Indian Heart J.* **65**, 510–517 (2013).
105. Toelg, R. *et al.* Coronary artery treatment with paclitaxel-coated balloon using a BTHC excipient: clinical results of the international real-world DELUX registry. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **10**, 591–599 (2014).
106. Liistro, F. *et al.* Elutax paclitaxel-eluting balloon followed by bare-metal stent compared with Xience V drug-eluting stent in the treatment of de novo coronary stenosis: A randomized trial. *Am. Heart J.* **166**, 920–926 (2013).
107. Fischer, D. *et al.* Paclitaxel-coated balloon plus bare metal stent vs. sirolimus-eluting stent in de novo lesions: an IVUS study. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **8**, 450–455 (2012).
108. Waksman, R. *et al.* Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **9**, 613–619 (2013).

109. Hildick-Smith, D. *et al.* Randomized Trial of Simple Versus Complex Drug-Eluting Stenting for Bifurcation Lesions The British Bifurcation Coronary Study: Old, New, and Evolving Strategies. *Circulation* **121**, 1235–1243 (2010).
110. Iakovou, I., Ge, L. & Colombo, A. Contemporary Stent Treatment of Coronary Bifurcations. *J. Am. Coll. Cardiol.* **46**, 1446–1455 (2005).
111. Meier, B. *et al.* Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* **53**, 10–14 (1984).
112. Al Suwaidi, J. *et al.* Immediate and long-term outcome of intracoronary stent implantation for true bifurcation lesions. *J. Am. Coll. Cardiol.* **35**, 929–936 (2000).
113. Zhang, F., Dong, L. & Ge, J. Simple versus complex stenting strategy for coronary artery bifurcation lesions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomised trials. *Heart Br. Card. Soc.* **95**, 1676–1681 (2009).
114. Niccoli, G. *et al.* Coronary bifurcation lesions: To stent one branch or both? A meta-analysis of patients treated with drug eluting stents. *Int. J. Cardiol.* **139**, 80–91 (2010).
115. Sgueglia, G. A. & Chevalier, B. Kissing Balloon Inflation in Percutaneous Coronary Interventions. *JACC Cardiovasc. Interv.* **5**, 803–811 (2012).
116. Stella, P. R. *et al.* A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: Six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* **80**, 1138–1146 (2012).
117. Fanggiday, J. C., Stella, P. R., Guyomi, S. H. & Doevendans, P. A. Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcation Utrecht) registry. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* **71**, 629–635 (2008).
118. Mathey, D. G., Wendig, I., Boxberger, M., Bonaventura, K. & Kleber, F. X. Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial. *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.* **7 Suppl K**, K61-65 (2011).
119. Dabrowski, M. *et al.* Complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *Kardiol. Pol.* **37**, 293–300 (1992).
120. Hamm, C. W. *et al.* ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* **32**, 2999–3054 (2011).
121. Members, A. F. *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* **33**, 2569–2619 (2012).
122. Kang, I. S. *et al.* Comparison between drug-coated balloon angioplasty and second-generation drug-eluting stent placement for the treatment of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation. *Heart Vessels* (2015).
123. Scheller, B. *et al.* Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N. Engl. J. Med.* **355**, 2113–2124 (2006).
124. Park, S.-D. *et al.* Comparison of a drug-eluting balloon first and then bare metal stent with a drug-eluting stent for treatment of de novo lesions: study protocol of a randomized controlled trial. *Trials* **14**, 38 (2013).
125. Kleber, F. X. *et al.* Drug eluting balloons as stand alone procedure for coronary bifurcational lesions: results of the randomized multicenter PEPCAD-BIF trial. *Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc.* (2016).
126. Krakau, I. & Lapp, H. *Das Herzkatheterbuch: diagnostische und interventionelle Kathetertechniken.* (Georg Thieme Verlag, 2005).
127. Nijhoff, F. *et al.* Comparative assessment of the antirestenotic efficacy of two paclitaxel drug-eluting balloons with different coatings in the treatment of in-stent restenosis. *Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc.* (2015).
128. Joner, M. *et al.* Preclinical evaluation of a novel drug-eluting balloon in an animal model of in-stent stenosis. *J. Biomater. Appl.* **27**, 717–726 (2013).

129. D'Ascenzo, F. *et al.* Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: Evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *Int. J. Cardiol.* **167**, 575–584 (2013).
130. Suh, J. *et al.* The Relationship and Threshold of Stent Length With Regard to Risk of Stent Thrombosis After Drug-Eluting Stent Implantation. *JACC Cardiovasc. Interv.* **3**, 383–389 (2010).
131. Lee, C. W. *et al.* Predictors of Restenosis After Placement of Drug-Eluting Stents in One or More Coronary Arteries. *Am. J. Cardiol.* **97**, 506–511 (2006).
132. Cremers, B. *et al.* Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping. *Thromb. Haemost.* **101**, 201–206 (2009).
133. Farb, A. *et al.* Pathological Analysis of Local Delivery of Paclitaxel Via a Polymer-Coated Stent. *Circulation* **104**, 473–479 (2001).
134. Scheller, B. *et al.* Comparative study of tacrolimus and paclitaxel stent coating in the porcine coronary model. *Z. Für Kardiologie* **94**, 445–452 (2005).
135. Daemen, J. *et al.* Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *The Lancet* **369**, 667–678 (2007).
136. Lemesle, G. *et al.* Clinical manifestation and prognosis of early versus late stent thrombosis of drug-eluting stents. *J. Intervent. Cardiol.* **22**, 228–233 (2009).
137. 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.* **166**, 527–533 (2013).
138. 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.* **59**, 1377–1382 (2012).
139. Almalla, M., Schröder, J., Pross, V., Marx, N. & Hoffmann, R. Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent for treatment of drug-eluting stent restenosis. *Catheter. Cardiovasc. Interv. Off. J. Soc. Card. Angiogr. Interv.* **83**, 881–887 (2014).
140. Vaquerizo, B. *et al.* One-year outcomes with angiographic follow-up of paclitaxel-eluting balloon for the treatment of in-stent restenosis: insights from Spanish multicenter registry. *J. Intervent. Cardiol.* **24**, 518–528 (2011).
141. Rittger, H. *et al.* Long-Term Outcomes After Treatment With a Paclitaxel-Coated Balloon Versus Balloon Angioplasty: Insights From the PEPCAD-DES Study (Treatment of Drug-eluting Stent [DES] In-Stent Restenosis With SeQuent Please Paclitaxel-Coated Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [PTCA] Catheter). *JACC Cardiovasc. Interv.* **8**, 1695–1700 (2015).
142. Kufner, S. *et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Paclitaxel-Eluting Balloon for the Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis: 3-Year Results of a Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* **8**, 877–884 (2015).

Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn **Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm**, der mir dieses interessante Dissertationsthema überließ und meine Arbeit in seiner Klinik fortwährend unterstützte und förderte.

Mein Dank gilt Herrn **PD Dr. med. Tobias Zeus**, der mich in das Thema einführte, mich für die Kardiologie begeisterte, Resultate mit mir diskutierte, meine Arbeit kontinuierlich, intensiv und fachlich hervorragend betreute und, dafür möchte ich mich besonders bedanken, immer zeitnah eine Antwort auf meine Fragen hatte.

Ich danke Frau **Dr. med. Athena Assadi-Schmidt**, die mich stets tatkräftig und geduldig unterstützte, mir bei der Datenerhebung half, mich motivierte und mir mit Ratschlägen zur Seite stand und mich auch neben der Doktorarbeit durch das Medizinstudium begleitete. Ich danke Herrn **PD Dr. med. Amin Polzin** für seine ausdauernde Unterstützung, die gute Zusammenarbeit und sein besonderes Engagement bei der Veröffentlichung der Daten.

Bei Herrn **Dipl.-Psych. Sebastian Ullrich** von der „Punkt05“-Statistikberatung bedanke ich mich für die tolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, Herrn **Ulrich Liebsch** und Frau **Andrea Liebsch**, die immer an mich glauben und hinter mir stehen, mir das Medizinstudium ermöglicht haben, mich bei der Erstellung dieser Arbeit immer wieder motiviert haben und meine großen Vorbilder sind.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Brüder **Conrad Liebsch** und **Felix Liebsch** und an meine wunderbaren Freundinnen, allen voran **Sissy Lautenschläger**, **Kim Weber**, **Wiebke Stenzel**, **Christina Stabenow** und **Deborah Mews**.

DANKE

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Ort, Datum

Eva Liebsch