Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Innere Medizin II

Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Internistische Notfall- und

Intensivmedizin, Sport- und Rehabilitationsmedizin

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. W. Rottbauer

Klinische Resultate bei der Verwendung von Drug-Eluting Ballons bei perkutaner Intervention in koronaren In-Stent-Restenosen – eine retrospektive Studie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von

Laura Antonia Krippendorf

Geboren in Köln, Deutschland

2024

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Markovic

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Müller

Tag der Promotion: 18.10.2024

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1

1.1 Koronarstents 2

1.1.1 Bare-Metal Stents 2

1.1.2 Drug-Eluting Stents 3

1.2 In-Stent-Restenose 7

1.2.1 Definition der In-Stent-Restenose 7

1.2.2 Epidemiologie der In-Stent-Restenose 8

1.2.3 Pathophysiologische Mechanismen der In-Stent-Restenose 9

1.2.4 Klinik der In-Stent-Restenose 10

1.2.5 Therapie der In-Stent-Restenose 11

1.3 Drug-Eluting Ballon 13

1.4 Ziel der Studie 15

2 Material und Methoden 16

2.1 Studiendesign und Studienkollektiv 16

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien 17

2.3 Endpunkte 17

2.4 Statistik 18

3 Ergebnisse 20

3.1 Repräsentativität des Follow-Up-Kollektivs 20

3.2 Charakteristika des Patientenkollektives 30

3.3 Interventionelle Daten 35

3.4 Follow Up 40

3.5 Überlebenanalyse 41

3.5.1 Kaplan Meier 41

3.5.2 Cox-Regressionsanalyse 45

4 Diskussion 47
5 Zusammenfassung 53
6 Literaturverzeichnis 55
7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis 64
8 Danksagung 67
9 Lebenslauf 68

Abkürzungsverzeichnis

IA	Höchste Evidenzklasse
ACS	Acute Coronary Syndrom (Akutes Koronarsyndrom)
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	Bare-Metal Stent
BVS	Bioresorbierbare vaskuläre Scaffolds
CoCr	Cobald-Chrom
DAPT	Dual Antiplättchen Therapie
DEB	Drug-Eluting Ballon
DES	Drug-Eluting Stent
EES	Everolimus-Eluting Stent
EKG	Elektrokardiogramm
FFR	Fractional Flow Reserve
FKBP12	FP506-bindendes-Protein 12
G1-/G2-Phase	Wachstumsphase
HR	Hazard Ratio
ISR	In-Stent-Restenose
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAD	left anterior descending; entspricht Ramus interventricularis anterior
M-Phase	Mitosephase
MACE	Major adverse cardiovascular events, unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

MLD	Minimaler Lumendiameter
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NC	Non-complaint
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
OCT	Optische Kohärenztomografie
OR	Odds Ratio
PCI	Perkutane Koronarintervention
PES	Paclitaxel-Eluting Stent
PET	Polyethylenterephthalat
PlaCr	Platin-Chrom
PVDF-HFP	Poly-Venyliden-Fluorid-Hexafluoro-Propylen
RCA	Right coronary artery; entspricht Arteria coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
S-Phase	Synthesephase
SES	Sirolimus-Eluting Stent
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TLR	Targat lesion revasculation (Revaskularisierung des Zielgefäßes)

1 Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind bundesweit die häufigste Todesursache der vergangenen Jahre [75]. Vor allem ischämische Herzerkrankungen im Sinne einer koronaren Herzkrankheit (KHK) bedingen einen Großteil der Todesfälle [76]. Bei der KHK handelt es sich um eine Manifestation der Atherosklerose in den Koronargefäßen, wodurch eine flusslimitierende Stenose entsteht, die zu einer Koronarinsuffizienz und somit zu einer Myokardischämie führt. Die therapeutischen Möglichkeiten haben sich in den letzten Jahrzehnten insbesondere durch die Erfindung und Weiterentwicklung von Koronarstents bedeutend verbessert. Aktuell zählt die Stentimplantation bei interventionsbedürftigen Stenosen zu den am häufigsten verwendeten therapeutischen Verfahren. Allerdings kann es im Rahmen der Versorgung mit Stents zu erneuten Stenosen im Stent selbst kommen, die in seltenen Fällen bei bestimmten Risikofaktoren und interventionellen Situationen in bis zu 60 % der Fälle auftritt und wie die ursprüngliche Stenose zu einer Myokardischämie führen kann [40]. Diese Stenosen werden als In-Stent-Restenosen (ISR) bezeichnet und zählen zu den bedeutendsten Problemen nach einer Stentimplantation, da sie therapeutisch – und vor allem in Hinblick auf ein nachhaltiges Resultat schwieriger zu versorgen sind als Stenosen im Nativgefäß [29].

Aufgrund des häufigen Auftretens und der Komplexität bei der Behandlung dieser ISR zeigt sich die Wichtigkeit einer kritischen Betrachtung aktuell verwendeter Behandlungsmethoden sowie die Untersuchung von Prädiktoren, die mit schlechteren klinischen Resultaten in Zusammenhang stehen. Die Kenntnis solcher Prädiktoren soll es ermöglichen in Zukunft ein geeigneteres Patientenkollektiv auswählen zu können und somit ein besseres klinisches Outcome zu generieren.

1.1 Koronarstents

1.1.1 Bare-Metal Stents

Nachdem Grüntzig et al. [33] im Jahr 1977 die erste Ballonangioplastie durchführten, implantierten Puel und Sigwart 1986 zum ersten Mal einen selbst expandierenden Stent in ein menschliches Koronargefäß [72]. Die Bare-Metal Stents (BMS) wirkten durch ihre Radialkräfte dem elastischen Recoil, der bei einer Ballonangioplastie auftrat, entgegen und vermieden so einen frühen postinterventionellen Gefäßverschluss [82]. Zudem verhinderten sie das Remodelling des Gefäßes [71]. Die Anzahl an Restenosen sank bei der Verwendung eines Stents innerhalb von sechs Monaten um ca. 10 % auf etwa 30 % im Vergleich zu einer einfachen Ballonangioplastie [31].

Trotz dieser Verbesserung führte die Behandlung mit BMS zu anderen Problemen. Aufgrund der hohen Metalldichte der Stents und der endothelialen Dysfunktion des Gewebes nach der Intervention zeigte sich ein erhöhtes Risiko für akute und subakute Stentthrombose sowie für ISR [41, 70]. Um die Entstehung eines Thrombus zu verhindern, wurden die Patienten antikoaguliert, wodurch im weiteren Verlauf gehäuft Blutungskomplikationen auftraten und längere Krankenhausaufenthalte nötig waren [81]. Durch die Umstellung der Antikoagulation auf eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) bestehend aus ASS und ADP-Rezeptor-Inhibitoren sank die Zahl an Blutungskomplikationen bedeutend [24]. Die Problematik der ISR bedingt durch eine neointimale Hyperplasie blieb weiterhin bestehen und wies im Langzeit-Follow-up ein Auftreten von 30 % auf [21].

Die heutzutage verwendeten BMS bestehen nicht mehr aus rostfreiem Stahl, sondern aus Metalllegierungen wie Cobald-Chrom (Corofelx Blue (B-Braun), Driver (Medtronic), Vision (Abbott Vascular)) oder Platin-Chrom (Omega (Boston Scientific)) [35]. Dadurch ist es möglich, dass die Stentmaschen deutlich dünner werden, ohne die Radialkraft oder Korrosionsresistenz zu beeinflussen [35].

Lange Zeit stellte die Verwendung von BMS bei Patienten mit einem niedrigen Risiko für eine ISR eine mögliche primäre Behandlungsoption aufgrund einer

verkürzten DAPT-Dauer dar [23]. Dies war bei Patienten mit niedriger Compliance, einer bekannten DAPT-Unverträglichkeit, hohem Blutungsrisiko unter der DAPT oder einer geplanten großen Operation innerhalb des ersten Jahres nach Intervention ein wichtiger Faktor und damit eine wichtige Indikation für den BMS [23]. Nach aktueller Leitlinie ist die DAPT-Dauer nun unabhängig von dem verwendeten Stent, wodurch sich in dieser Hinsicht kein Vorteil mehr für die Behandlung mit einem BMS ergibt [58].

1.1.2 Drug-Eluting Stents

Obgleich BMS bessere Ergebnisse hervorbrachten als eine alleinige Ballonangioplastie, kam es unter der Behandlung bei ca. einem Drittel der Patienten zu einer Restenose, vor allem aufgrund der neointimalen Hyperplasie [21]. Die Weiterentwicklung der Koronarstents hatte das Ziel, diesem Phänomen entgegenzuwirken und eine Neointimahyperplasie zu vermeiden.

Die daraus hervorgegangenen Medikamenten-freisetzenden Stents (Drug-Eluting Stent, DES) bestehen aus einem Metallstent, der zusätzlich mit einem Polymer beschichtet ist, das wiederrum ein Medikament enthält [69]. Durch die Freisetzung eines antiinflammatorischen und antiproliferativen Medikaments soll eine Neointimaproliferation gehemmt werden [69]. Die lokale Freisetzung des Medikaments kann eine notwendige systemische Gabe vermeiden [69].

Zu den ersten DES gehörten zum einen der Sirolimus-beschichtete Stent (SES, Cypher, Cordis, Warren, New Jersey) und zum anderen der Paclitaxel-beschichtete Stent (PES, Boston Scientific, Natick, Massachusetts) [79]. Beiden Stents lag ein Metallgerüst aus rostfreiem Stahl mit einer Stent-Streben-Dicke von 132 µm bzw. 140 µm zugrunde [57]. Das Polymer, mit dem die Stents beschichtet waren und das das Medikament enthielt, hatte eine Dicke von 22 µm bzw. 13 µm [57].

Bei dem 2003 zuerst auf dem europäischen Markt erschienenen Cypher (Cordis und Johnson and Johnson, Warren, New Jersey) handelte es sich um den Sirolimus-beschichteten Stent [35]. Sirolimus (Rapamycin) zählt zu der Gruppe der Immunsuppressiva und wirkt antiproliferativ und antiinflammatorisch [68]. Über eine Komplexbildung mit dem FP506 bindenden Protein 12 (FKBP12) kommt es zu einer

Inhibierung des mammalian Target of Rapamycin (mTOR) [68]. Die so unterbrochene Signaltransduktion hat im weiteren Verlauf einen Stopp des Zellzyklus am Übergang der G1- zur S-Phase zur Folge (siehe Abb. 1) [43, 47, 64]. Folglich kommt es zur Hemmung der Proliferation und der Einwanderung glatter Muskelzellen. Dies soll die gesteigerte Intimaproliferation – und letztlich die Restenose verhindern. In vielen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Verwendung eines SES signifikant bessere klinische und angiografische Resultate erzielt als ein BMS [1, 53, 54].

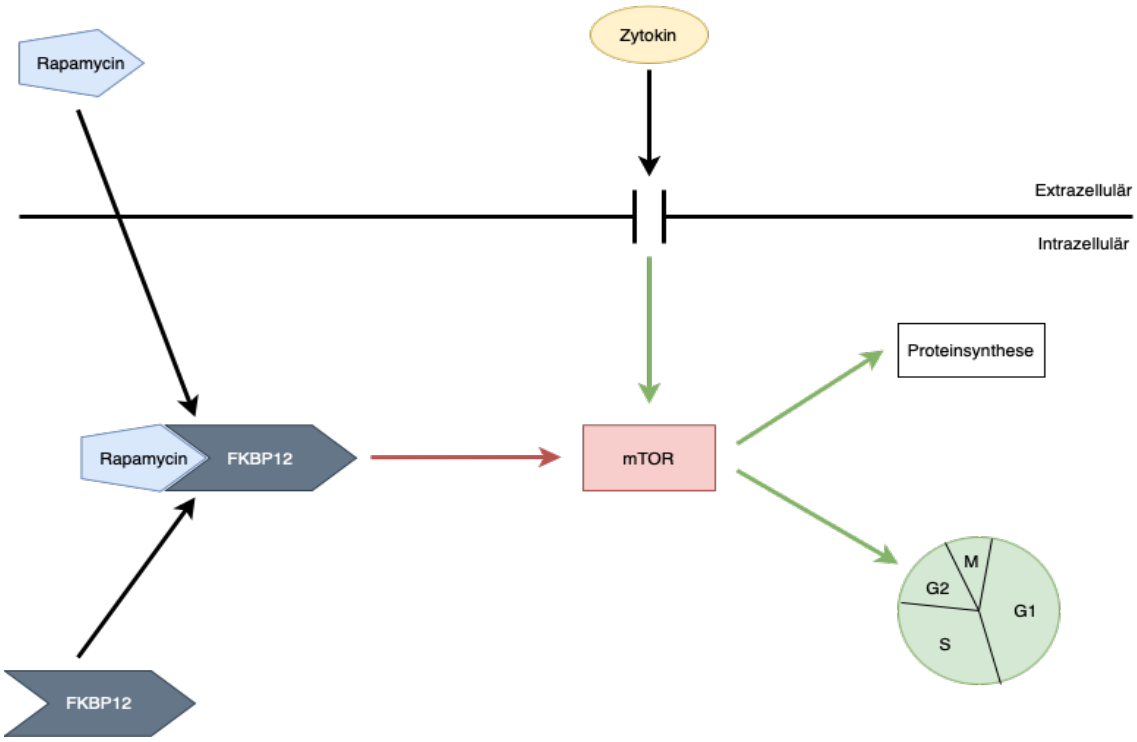


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Rapamycin

Abgeleitet aus: Sehgal: Sirolimus: It's Discovery, Biological Properties, and Mechanism of Action. Transplantation Proceedings, 35: 7-14 (2003) [68]; Proinflammatorische Zytokine (z.B. Interleukin-2) aktivieren am Rezeptor eine intrazelluläre Kaskade über mTor, wodurch die Proteinbiosynthese und die Zellproliferation gesteigert wird. Rapamycin bildet einen Komplex mit FKBP12, welcher mTOR inhibiert. Dadurch werden sowohl die Proteinbiosynthese als auch der Zellproliferation gehemmt.

mTOR: mammalian Target of Rapamycin; FKBP12: FK605-bindendes Protein 12; G1/G2: Wachstumsphasen; S: Synthesephase; M: Mitosephase; grüne Pfeile: Aktivierung; rote Pfeile: Inhibition

Der wenig später erschienene Stent von Boston Scientific (Natick, Massachusetts) war mit Paclitaxel beschichtet, einem Zytostatikum bekannt als Chemotherapeutikum [35]. Paclitaxel wirkt indem es die polymerisierenden Mikrotubuli stabilisiert und somit zu einem Zellzyklusarrest an dem Übergang der G0-/G1-Phase bzw. G2-/M-Phase führt [69]. Auch hierbei ist ein Ausbleiben der Proliferation und Immigration glatter Muskelzellen die Folge. Wie auch der SES zeigte der PES in Hinsicht auf klinische und angiografische Ergebnisse eine Überlegenheit im Vergleich zu BMS [77].

Spätere Studienergebnisse wiesen darauf hin, dass bei der Verwendung der DES ein höheres Risiko für späte und sehr späte Stentthrombosen (> 30 Tage nach Eingriff) gegeben war [18]. Dies schien vor allem an der durch die Medikamente verursachten späteren Endothelproliferation und der damit verbundenen längeren Kontaktzeit zwischen prothrombotischem Stentmaterial und Blutbestandteilen zu liegen [41]. Des Weiteren kann das dauerhaft verbleibende Polymer zu einer chronischen Inflammation führen [79]. Folge dieser Erkenntnisse war die Weiterentwicklung der Stents zu DES der zweiten Generation.

Bei diesen Stents wurde zum einen kein Metall, sondern Metall-Legierungen wie Cobald-Chrom oder Plantin-Chrom genutzt, wodurch eine Reduktion der Stent-Streben-Dicke auf 80-90 µm möglich war [57]. Allein diese Reduktion erzielte bessere angiografische Ergebnisse und senkte das Restenoserisiko um mehr als zehn Prozentpunkte von etwa 30 % auf unter 20 % [61]. Zudem bot sich die Möglichkeit die Stents flexibler zu bauen [79]. Sie zeigten eine höhere Röntgendichte und eine bessere Entfaltung der Radialkraft [79].

Zum anderen wurden verschiedene neue Polymere verwendet wie Phosphorycholine und Co-Polymere von Poly-Vinylidene Flouride und Hexaflouropropylene, die durch ihre höhere Biokompatibilität weniger Entzündungen auslösten [35]. Außerdem wurden biodegradierbare Polymere und sogar ganz polymerfreie Stents entwickelt [79].

Des Weiteren wurden neue Medikamente verwendet. In Studien wurde die Überlegenheit der „-limus“-Familie nachweisen [35]. Die am häufigsten genutzten

Medikament waren Zotarolimus und Everolimus [35]. Zotarolimus ist ein semi-synthetischer Abkömmling des Immunsuppressivums Sirolimus mit derselben Wirkweise und wurde nur für die Verwendung bei Stents (Endeavor und Resolute) entwickelt [35]. Everolimus ist ebenfalls ein Derivat von Sirolimus und wirkt auch über die Inhibition von mTOR [35]. Es findet bei den Stentsystemen Xience und Promus Verwendung [57].

Die DES der zweiten Generation zeigten eine deutliche Reduktion bezüglich unerwünschter klinischer Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt, Revaskularisierung der Zielläsion und Stentthrombosen im Vergleich zu den DES der ersten Generation [63].

Tabelle 1: Aufbau der untersuchten Drug Eluting Stents

Tabelle nach Nef, Abdel-Wahab et al.: Medikamentenfreisetzende Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter. Kardiologe, 12: 26-52 (2018) [57];
PVDF-HFP: Poly-Venyliden-Fluorid-Hexafluoro-Propylen; CoCr: Cobalt-Chrom; PlaCr: Platin-Chrom

Stentsystem	Hersteller	Medikament	Trägerbeschichtung	Stentgerüst
Xience	Abbott Vascular	Everolimus	PVDF-HFP	CoCr
Promus/ Promus Element	Boston Scientific	Everolimus	PVDF-HFP	CoCr/PlaCr
Resolute Integrity (und Resolute Onyx)	Medtronic	Zotarolimus	3 Komponenten Biolinx	CoCr Platinum Iridium

1.2 In-Stent-Restenose

1.2.1 Definition der In-Stent-Restenose

Angiografisch wird eine ISR als ein Verschluss ≥ 50% des Durchmessers im Stentbereich und der jeweils 5 mm proximal und distal liegenden Bereiche des Gefäßes definiert [19, 49]. Anhand des Mehran-Systems kann die Stenose morphologisch in vier unterschiedliche Kategorien (fokal, diffus, proliferativ und okklusiv) eingeteilt werden [49] (siehe Tab. 2). Ursprünglich war das System entwickelt worden, um die Notwenigkeit einer erneuten Revaskularisierung von ISR in BMS zu bewerten [49]. Im Weiteren zeigte sich, dass das System auch für ISR in DES einen prognostischen Wert besitzt [74]. Als klinische Definition einer ISR ist die Notwendigkeit einer erneuten ischämiebedingten Revaskularisierung des Academic Research Consortiums anerkannt. Diese Definition berücksichtigt zusätzlich zu einer lumenverkleinernden Stenose weitere klinischen Faktoren des Patienten [27, 28] (siehe Tab. 3).

Tabelle 2: Einteilung der In-Stent-Restenosen nach Mehran

Tabelle nach Mehran, Dangas et al.: Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis. Circulation, 100: 1872-1878 (1999) [49];
mm: Millimeter

Klasse	Länge	Lokalisation
I: Fokal	≤ 10 mm	a: Stentlücke b: Marginal c: Fokal, nicht stentübergreifend d: fokal, stentübergreifend
II: Diffus	> 10 mm	im Stent
III: Proliferativ	> 10 mm	Stentübergreifend
IV: Okklusiv	>10 mm	Okklusion

Tabelle 3: Klinische Definition einer In-Stent-Restenose

Tabelle nach Dangas, Claessen et al.: In-Stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era. Journal of the American College of Cardiology (2010) [28],
FFR: Fraktionelle Flussreserve; IVUS: intravaskulärer Ultraschall; TLR: Target lesion revasculation; mm: Millimeter

Stenose ≥ 50 % des Durchmessers und eines der weiteren Kriterien: - Vorgeschichte einer rekurrenten Angina pectoris, vermutlich aufgrund des Zielgefäßes - Objektive Zeichen einer Ischämie in Ruhe (EKG-Veränderungen) oder während eines Belastungstest (oder Äquivalenten) vermutlich aufgrund des Zielgefäßes - Abnormale Resultate von jeglichem invasiven diagnostischen Test (z.B. FFR < 0.8); IVUS minimale cross-sectional area < 4 mm^2 (und < 6,0 mm^2 für Hauptstamm) korreliert mit abnormer FFR und die Notwendigkeit einer anschließenden TLR
TLR mit Diameterstenosen von ≥ 70 % auch in Abwesenheit von den oben genannten ischämischen Zeichen und Symptomen

1.2.2 Epidemiologie der In-Stent-Restenose

Die ISR stellt die häufigste Form des Therapieversagens nach Stentimplantation mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) dar [19]. Im Falle eines zuvor verwendeten BMS kommt es bei ca. einem Drittel der Patienten zu einer ISR [21, 49]. Der prozentuale Anteil an ISR in DES liegt bei ca. 10 % [48]. Vor allem jüngere Patienten, Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus, einem hohen SYNTAX-Score (Beurteilung der Komplexität einer Läsion) und einer Behandlung an einem venösen Bypass, einer ostialen Läsion oder ISR haben ein erhöhtes Risiko für eine ISR [78].

Die Risikofaktoren für das Auftreten einer ISR lassen sich in drei Kategorien unterteilen: Klinische, läsionsbezogene und prozedurale Risikofaktoren [39]. Als klinische Risikofaktoren gelten Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie [39]. Über verschiedene Mechanismen sind beide mit endothelialen Dysfunktionen und Überexpression von Wachstumsfaktoren für die glatten Muskelzellen assoziiert [39].

Auch eine Bypass-Operation in der Vorgeschichte stellt einen klinischen Risikofaktor dar [19]. In Bezug auf die Läsion gelten sowohl kleine Gefäße als auch komplexe und längere Läsionen als risikoreicher [19, 39]. Das Risiko für das Auftreten einer ISR unterscheidet sich zwischen einem Gefäß mit 3,4 mm Durchmesser und einem Gefäß mit 2,7 mm Durchmesser um 79 % [39]. Auch ein größeres Ausmaß an Stenting, z.B. durch die Verwendung von mehreren Stents und damit einhergehend ein insgesamt länger gestentetes Areal erhöht das Risiko signifikant [39, 40]. Der Gefäßdurchmesser nach der Stentimplantation spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. Liegt der Wert des Lumendurchmessers nach der Intervention bei < 3 mm erhöht sich das Risiko einer Restenose um 50 % [40].

1.2.3 Pathophysiologische Mechanismen der In-Stent-Restenose

Bei einer ISR ist zu unterscheiden, ob sie in einem BMS oder einem DES auftritt. Beide Entitäten unterscheiden sich in Bezug auf die Morphologie, den zugrundeliegenden Mechanismus und den Erfolg der Intervention [3].

Bei einer Stenose in einem BMS liegt pathophysiologisch vor allem die Immigration und Proliferation glatter Muskelzellen zugrunde [34]. Die Intimahyperplasie zeigt sich morphologisch bei einer Darstellung über optische Kohärenztomografie (optical coherence tomography, OCT) als diffuses, homogenes, kontinuierliches Gefäßband [59]. Bei der Implantation eines Stents kommt es zu einer erheblicheren endothelialen Dysfunktion als nach einer alleinigen Ballonangioplastie [41]. Zellen mit endothelialer Dysfunktion haben eine thrombogene Oberfläche und bieten daher einen Ansatzpunkt für zirkulierende Monozyten und Thrombozyten, wodurch Thrombozytenaggregation, Leukozyteninfiltration und die Proliferation von glatten Muskelzellen begünstigt werden [41]. Außerdem steht die Eindringtiefe der Stentstreben in die Gefäßwand mit Entzündung und Neointimahyperplasie in Zusammenhang [82].

Im Gegensatz dazu erkennt man mittels OCT bei der DES-ISR eine fokale, heterogene und geschichtete Stenose [37]. In den morphologisch beschriebenen Strukturen finden sich Proteoglykane und Fibrine [37]. Die Ablagerung dieser Substanzen weist pathophysiologisch auf die Entstehung einer Neoatherosklerose hin [37]. Weitere Entdeckungen wie Neointimarupturen, fibroelastische

Formationen, Lipidablagerungen, Makrophagenansammlungen und nicht okklusive Thromben erhärten den Verdacht der Neoatherosklerose [37]. Die Neoatherosklerose als Resultat endothelialer Dysfunktion und inkompletter Neoendothelisation tritt in DES-ISR früher und häufiger auf als in BMS-ISR [55]. Es gibt biologische, mechanische und technische Faktoren, die die Entstehung einer DES-ISR begünstigen können. Zu den biologischen Faktoren gehört einerseits die **Medikamentenresistenz** [28]. Dabei kommt es durch genetische Mutationen zu einer Resistenz gegen die auf einem DES verwendeten Medikamente wie beispielsweise Sirolimus oder Zotarolimus [45]. Als weiterer biologischer Faktor gilt die **Hypersensitivität** [28]. Es kam durch die Änderung der Stentplattform von Edelstahl bei BMS und DES der ersten Generation zu Cobald-Chrom bei DES der zweiten Generation zu einer geringer Nickelfreisetzung und somit zu einem geringeren Trigger. Trotzdem können immer noch alle drei Bestandteile des DES (Stentplattform, Polymer, Medikament) eine hypersensitive Reaktion hervorrufen [28, 56]. Zu den mechanischen Faktoren zählen einerseits die **Stentunterexpansion** durch einen zu kleinen Stent, durch zu geringen Inflationsdruck oder durch eine starke Kalzifizierung des Gefäßes und andererseits eine **ungleichmäßige Medikamentenfreisetzung** bedingt durch eine Veränderung des lokalen Blutflusses, durch Überlappung zweier Stents, durch Polymerdefekte oder Stentfrakturen [14, 28]. Als technische Faktoren gelten **Barotraumen, Stentlücken** und **nicht gestentete atherosklerotische Anteile durch einen „geographic missmatch**“ [28]. Wenn in einem betroffenen Gefäßabschnitt ein zu kurzer DES eingebracht wird, kommt es besonders im Bereich der Stentkanten zu einer erneuten Restenose, welche als „Candy-Wrapper“-Phänomen imponiert [3].

1.2.4 Klinik der In-Stent-Restenose

Obwohl lange davon ausgegangen wurde, dass es sich bei einer BMS-ISR um ein benignes Ereignis handelt, erwies sich diese Annahme als falsch [21]. Fast ein Drittel der BMS-ISR präsentieren sich durch ein akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrom, ACS). Dabei liegt der Anteil an Myokardinfarkten bei ca. 10 % [21, 46].

Auch bei der DES-ISR ist das ACS das klinisch dominante Bild (61,8 %) [62]. 44 % dieser Patienten präsentieren sich mit instabiler Angina pectoris, 44 % mit einem N-STEMI und 12 % mit STEMI [62]. Von den Patienten ohne ACS haben ca. 85 % eine stabile Angina und 15 % eine stille Ischämie [62]. Weibliches Geschlecht und Nierenversagen korrelieren positiv mit dem Auftreten eines ACS [62]. ISR in DES der ersten Generation zeigen häufiger eine maligne Präsentation als ISR in DES der zweiten Generation [46]. Bezüglich des Auftretens von Neoatherosklerose unterscheiden sich die DES der ersten und zweiten Generation nicht, allerdings zeigt sich in denen der zweiten Generation weniger instabile Prozesse, wie Fibroatherome mit dünner Kappe oder Neointimarupturen. Dies könnte eine Erklärung für die weniger malignen Präsentationen der ISR bei DES der zweiten Generation sein [46]. Weiterhin zeigt sich, dass Patienten mit klinischer Symptomatik eines ACS häufiger in den ersten sechs bzw. zwölf Monaten nach Intervention ein Ereignis erleiden [46, 62]. Das Risiko eines Ereignisses nach einer Intervention ist bei Patienten mit ACS ca. 2,5-fach höher [62].

1.2.5 Therapie der In-Stent-Restenose

Die Behandlung einer ISR stellt weiterhin eine große Herausforderung dar. Dabei stellt sich vor allem die Frage, wie diese behandelt werden soll. Eine Vielzahl an Therapieoptionen wurde untersucht.

Zu Beginn sei festgehalten, dass die Entscheidung eine ISR zu behandeln nicht nur von angiografischen Ergebnissen abhängen sollte. Asymptomatische Patienten profitieren nicht zwangsläufig von einem Eingriff. Studien legen nahe, dass zu Beurteilung der Signifikanz ein FFR durchgeführt werden soll und dass eine Revaskularisierung bei Werten > 0,75 aufgeschoben werden kann [59].

Zu den interventionellen Therapieoptionen zählt unter anderem die Ballonangioplastie. Dabei werden durch eine axiale und longitudinale Verdrängung des Neointimagewebes und durch eine weitere Expansion des im Gefäß liegenden Stents zufriedenstellende angiografische Ergebnisse erreicht [2]. Allerdings kommt es bereits kurz nach der Intervention durch das subakute Wiedereindringen des Gewebes zum „early-lumen-loss“-Phänomen und somit zu einer Restenose [6, 34]. In der Hälfte der Fälle tritt nach einer Ballonangioplastie eine erneute ISR auf [59].

Weiterhin zählen auch die vaskuläre Brachytherapie, Cutting und Scoring Ballons und Debulking-Techniken zu den untersuchten Behandlungsmöglichkeiten. Bei der vaskulären Brachytherapie wird ein radioaktives Isotop für eine bestimmte Zeit im stenosierten Bereich des Koronargefäßes positioniert [34]. Cutting und Scoring Ballons schneiden während ihrer Dilatation in das stenosierte Gewebe ein, was die Dilatation im weiteren Vorgehen begünstigt [34]. Bei den Debulking-Techniken wird durch Rotationatherektomie oder Laser physisch die Neointima bzw. die Neoatherosklerose entfernt [34]. Diese Techniken zählen nicht zu den Standardverfahren, können aber als Vorbehandlung bei undilatierbaren Läsionen wie z.B. bei mehreren unterexpandierten Stents oder kalzifizierter Neoatherosklerose dienen [10]. Keine dieser Methoden war der alleinigen Anwendung eines DES überlegen [34].

Darüber hinaus zählen erneutes Stenting und die Verwendung von Drug-Eluting Ballons (DEB) zu den Therapieoptionen. Bei der Verwendung von BMS wird das Problem des frühen Wiedereindringens des Gewebes umgangen, wodurch es zu einer Überlegenheit gegenüber der Ballonangioplastie kommt [6]. Allerdings hat gemäß den aktuellen Leitlinien nur die Verwendung von DES und DEB den höchsten Empfehlungsgrad (Level I, Evidenzklasse A) [83]. Beide Möglichkeiten zeigen in Metaanalysen eine Überlegenheit im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen in Bezug auf angiografische und klinische Ergebnisse [73].

Auch bioresorbierbare vaskuläre Scaffolds (BVS) stellen eine Therapiemöglichkeit dar. Der große Vorteil ist, dass die Vorrichtung, mit der das Medikament freigesetzt wird, sich nach einiger Zeit auflöst, sodass es nicht zu mehreren Schichten im Gefäß kommt [34]. Dabei wird der frühe Lumenverlust, der mit Gefäßretraktion bei einer Ballonangioplastie assoziiert ist, vermieden [5]. Da es noch keine großen randomisierten Studien zu der Effektivität der BVS gibt, kann eine routinemäßige Verwendung nicht empfohlen werden [34].

1.3 Drug-Eluting Ballon

Ein Medikamente-freisetzender Ballon (Drug-Eluting Ballon, DEB) vereint eine einfache Ballondilatation mit der Möglichkeit ein Medikament in der Läsion freizusetzen, ohne einen Fremdkörper zu hinterlassen [57]. Als Bestandteile des DEB zählen der Ballon, ein Polymer, eine Trägersubstanz und ein Medikament, das die Neointimalproliferation unterdrücken soll. Die meisten Ballons sind semi-complaint und bestehen aus PET oder Nylon [15, 50]. Für eine kontrollierte Abgabe des Medikaments wird dieses an ein Polymer gekoppelt, mit dem der Ballon beschichtet ist [15]. Lediglich biokompatible, biodegradierbare und biologisch abbaubare Substanzen mit adhäsiver Natur können als Polymer genutzt werden [15]. Als Trägersubstanzen werden Stoffe verwendet, die einen günstigen Einfluss auf die Medikamentenabgabe haben, indem sie die Löslichkeit von hydrophoben Medikamenten verbessern und die grobe Kristallstruktur von dem am häufigsten genutzten Medikament Paclitaxel ausgleichen, sodass dieses in eine gut lösliche Mikrokristallstruktur übergeht [15]. Dadurch wird die Kontaktfläche zwischen Paclitaxel und dem Zielgewebe vergrößert, was eine bessere Aufnahme des Medikaments bewirkt [57]. Außerdem verursacht eine Vordilatation mit einem NC-Ballon Mikrodissektionen im Zielgewebe, die die Aufnahme des Wirkstoffes ins Gewebe zusätzlich unterstützen [65]. Zu den am häufigsten verwendeten Trägersubstanzen zählen Iopramid, Urea, Shellac und Butyl-Trihexylcitrat [15]. Als Medikamente können antithrombogene, antiinflammatorische und antiproliferative Substanzen genutzt werden [15]. Am häufigsten wird Paclitaxel verwendet, ein antiproliferativ wirkendes Zytostatikum. Seine Wirkung beruht auf der Interaktion mit dem β-Tubulin, wodurch die Mikrotubulifunktion gestört und die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen gehemmt wird [12]. Durch seine lipophile Eigenschaft kann es gut in die Zellen der Gefäßwand aufgenommen werden [12]. Außerdem zeigt es bereits bei niedrigen Konzentrationen eine anhaltende Wirkung [12]. Die optimale Dosierung liegt zwischen 1-3 µg/mm^2, höhere Konzentrationen zeigen keinen weiteren antiproliferativen Vorteil und stehen mit mehr Nebenwirkungen in Zusammenhang [50]. Die Freisetzung des Medikaments erfolgt homogen über einen breiten Bereich des Gefäßes [15]. Es gibt verschiedene Möglichkeiten den Ballon mit dem Medikament zu beschichten. Dazu zählen

Aufsprühen des Medikaments auf den Ballon, Eintauchen des Ballons in das Medikament, das Aufbringen des Medikaments mittels Mikropipettieren, die Verwendung von Nanopartikel und das Aufdrucken des Medikaments auf die raue Seite der Trägersubstanz [50]. Die unterschiedlichen Auftragungsmöglichkeiten legen nahe, dass es bei den DEB zu unterschiedlichen Freisetzungskinetiken kommen kann, sodass nicht von einem Klasseneffekt, wie von den DES bekannt, ausgegangen werden kann [50]. Die kurzzeitige Medikamentenfreisetzung soll eine frühere Reendothelisation und Gefäßheilung ermöglichen als bei DES. Zudem soll das Risiko einer akuten und späten Stentthrombose gesenkt und eine Langzeitthrombozytenaggregationshemmung vermieden werden [15]. Dies sorgt für ein geringeres Blutungsrisiko. Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit einer chronischen Inflammation geringer, da kein Stent oder Polymer dauerhaft im Gefäß zurückbleibt. So kann ein verstärkter Prozess der Gefäßreparatur reduziert werden [15].

Gemäß den aktuellen Leitlinien liegt sowohl für die Behandlung von BMS- als auch für die der DES-ISR der höchste Empfehlungsgrad für DEB vor (Klasse I, Evidenzlevel A) [83]. Weitere Anwendungsgebiete der DEB sind Erkrankungen der kleinen Koronargefäße (< 2,5 mm) und die Stenose einer Bifurkation [50]. Bei der Behandlung von Stenosen in Bifurkationen ist eine DEB-only-Strategie nicht empfohlen [50].

Tabelle 4: Aufbau der untersuchten Drug Eluting Ballons

Tabelle nach Nef, Abdel-Wahab et al.: Medikamentenfreisetzende Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter. Kardiologe, 12: 26-52 (2018) [57];
µg: Mikrogram; mm: Millimeter

Ballonsystem	Hersteller	Zusatz zur Beschichtung	Wirksubstanz
SeQuent Please (Neo)	B. Braun	Kontrastmittel (Iopromid)	Paclitaxel 3 µg/mm²
Agent	Boston	Citratester	Paclitaxel 2 µg/mm²

1.4 Ziel der Studie

Wie zuvor aufgeführt, handelt es sich bei der ISR um ein komplexes Krankheitsbild mit verschiedenen Behandlungsmethoden. Aktuell wird als Therapie einer ISR die Behandlung mit einem DES und einem DEB empfohlen (IA nach Leitlinie) [83]. Das Ziel dieser Untersuchung war es, die klinischen Resultate im ersten Jahr nach einer Behandlung mit einem DEB in einer ISR im Hinblick auf das Auftreten von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen zu untersuchen. Weiterhin sollten Prädiktoren für das Versagen der Therapie identifiziert werden. Die erhobenen Daten sollen dazu genutzt werden ein geeigneteres Patientenkollektiv für die Behandlung mit einem DEB zu finden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienkollektiv

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine klinisch retrospektive Studie. Untersucht wurde ein Kollektiv, das im Zeitraum von 01/2010 bis 12/2018 in der Klinik für Innere Medizin II der Universität Ulm im Rahmen einer Koronarintervention mit einem DEB behandelt wurde. Dabei wurden 312 Patienten selektiert, die in einem Koronargefäß aufgrund einer In-Stent-Restenose behandelt wurden. Die Daten wurden anhand der im Krankenhausinformationssystem SAP hinterlegten Dokumente (Arztbriefe, Katheterprotokolle) ermittelt.

Postinterventionell wurde der Zeitraum innerhalb eines Jahres beobachtet. Das Follow-up wurde anhand der in SAP hinterlegten Daten der Universitätsklinik erhoben. Es gab keinen festgelegten angiografischen oder klinischen Kontrolltermin. Alle Patienten wurden in SAP bis zu ihrem letzten Eintrag nachverfolgt (Stand 10/2019). Als Endpunkt wurde das Auftreten unerwünschter kardialen Ereignisse innerhalb des ersten Jahres nach Intervention gewählt. Patienten, bei denen keine Daten vorlagen, wurden als „Lost to Follow-up“ gewertet, woraus sich ein Kollektiv von 248 Patienten mit Ein-Jahres-Follow-up ergab. Die Repräsentativität der Gruppe mit Follow-up für das Gesamtkollektiv wurde überprüft.

Die Studie ist der Ethikkommission unter dem Aktenzeichen 431/19 vorgelegt und von dieser genehmigt worden.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen 01/2010 bis 12/2018 in der Klinik der Inneren Medizin II der Universität Klinik Ulm mit einem DEB behandelt wurden.

Als Ausschlusskriterien galten:

- Behandlung außerhalb der Koronargefäße.
- Behandlung mit einem DEB im Nativgefäß.
- Gleichzeitige Behandlung in mehr als einem Segment (Def. nach AHA).
- ISR in CD34-Stent.

2.3 Endpunkte

Als Endpunkt wurde das Auftreten von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (major adverse cardiovascular events, MACE) innerhalb des ersten Jahres nach Intervention gewählt. Dieser kombinierte Endpunkt beinhaltet das Auftreten von kardiovaskulärem Tod, einem Myokardinfarkt und einer erneuten Revaskularisierung der Zielläsion. Weiterhin wurde auch das Auftreten von Stentthrombosen erhoben. Alle Endpunkte sind nach Academic Research Consortium-2 wie folgt definiert [32]:

Kardiovaskulärer Tod

Als kardiovaskulärer Tod gelten alle Tode, die durch kardiovaskuläre Ursachen bedingt sind. Dazu zählen Tod durch akuten Myokardinfarkt, Tod durch plötzlichen kardialen (inkl. unbewiesen) Tod, Tod durch Herzversagen, Tod durch Apoplex, Tod durch kardiovaskulären Eingriff, Tod durch kardiovaskuläre Blutung und Tod durch andere kardiale Ursachen.

Myokardinfarkt

Als Myokardinfarkt werden alle ST-Hebungsinfarkte und Nicht-ST-Hebungsinfarkte gewertet. Eine genauere Einteilung wurde nicht vorgenommen.

Revaskularisierung der Zielläsion

Nach dem Academic Research Consortium-2 wird die Zielläsion als Bereich innerhalb des zuvor verwendeten Stents und des jeweils 5 mm proximal und distal liegenden Gefäßabschnitte gewertet.

Sowohl eine erneute Revaskularisierung über eine PCI als auch eine notwendige Bypass-Operation aufgrund einer Restenose der Zielläsion erfüllen die Kriterien einer Revaskularisierung.

Stentthrombose

Eine Stentthrombose muss angiografisch oder pathologisch bestätigt sein. Als angiografische Bestätigung gilt ein Thrombus im Stent oder 5 mm proximal bzw. distal des Stents oder in einem Seitenast, der vom Stent abgeht. Zusätzlich muss es entweder zu einem akuten Einsetzen der Symptome in Ruhe gekommen sein, zu einer neuen EKG-Änderung durch eine akute Ischämie oder zu einem typischen Anstieg und Abfall der kardialen Biomarker. Als pathologische Bestätigung gilt der Nachweis eines Thrombus im Stent in der Autopsie oder bei der Untersuchung des Gewebes nach Thrombektomie.

2.4 Statistik

Die Daten der Patienten wurden aus den jeweiligen in dem Krankenhausinformationssystem des Universitätsklinikums hinterlegten Entlassungsbriefen und Katheterprotokollen erhoben. Zusammengetragen wurden die Daten in Mikrosoft Excel und die statistische Auswertung erfolgte mit der IBM Statistiksoftware SPSS Statistics Version 24 und 26 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

Nominale und ordinale Daten werden als absolute Zahlen und Prozentzahl aufgeführt. Alle stetigen Variablen werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Als Testverfahren wurden bei nominalen und ordinalen Daten der Chi-Quadrat-Test genutzt und bei stetigen Variablen der T-Test. Als signifikant wurden Werte $p < 0,05$ erachtet.

Zur Überlebenszeitanalyse wurde die Kaplan-Maier-Methode gewählt. Dabei wurde das kumulative Überleben der Kohorten in Hinblick auf das Auftreten eines bestimmten Ereignisses, hier das Auftreten eines unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses im Sinne eines MACE, untersucht. Um auf Signifikanz zu testen, wurde der Log-Rank-Test verwendet. Als signifikant wurde auch hier ein p-Wert $< 0,05$ definiert. Eine univariate Cox-Regressionsanalyse erfolgte zur Bestimmung der prognostischen Relevanz von Prädiktoren mit Angabe der Signifikanz, der Hazard ratio (HR) und dem 95%-Konfidenzintervall (KI) zum Vergleich des ereignisfreien Überlebens.

3 Ergebnisse

3.1 Repräsentativität des Follow-Up-Kollektivs

Insgesamt wurden 312 Patienten untersucht. Bei 248 Patienten konnte ein Ein-Jahres-Follow-up erhoben werden, bei 64 Patienten war dies nicht möglich. Die Patienten, bei denen ein Follow-up vorlag, waren im Durchschnitt 69,68 ± 9,94 Jahre alt und zu 76,2 % männlich (n = 189). Bei den Patienten ohne Follow-up lag das Durchschnittsalter bei 70,66 ± 11,01 Jahren. Drei Viertel dieser Patienten waren männlich (n = 48). Sowohl beim Alter aus auch beim Geschlecht kam es nicht zu einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe Tab. 5).

Tabelle 5: Vergleich der Basischarakteristika in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) bzw. als Mittelwert ± Standartabweichung angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

	Follow Up	Kein Follow Up	p-Wert
Anzahl der Patienten	248	64	
Basisdaten			
Alter in Jahren	69,68 ± 9,94	70,66 ± 11,01	0,49
Männer	189 (76,2)	48 (75,0)	0,84

Am häufigsten traten in beiden Gruppen die kardialen Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie auf. In der Follow-up-Gruppe litten 92,7 % (n = 227) der Patienten an einer arteriellen Hypertonie und 89,8 % (n = 220) an einer Hyperlipidämie. In der Gruppe ohne Follow-up lag der Anteil an Patienten mit einer arteriellen Hypertonie bei 92,1 % (n = 58) und mit einer Hyperlipidämie bei 88,9 % (n = 56). An dritter Stelle lag in beiden Gruppen ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. Diesen Risikofaktor wiesen 58,8 % (n = 144) der Patienten des Follow-up-Kollektivs und 49,2 % (n = 31) der Patienten in der Gruppe ohne Follow-

up auf. Darauf folgte bei den Patienten mit Follow-up die familiäre Prädisposition mit 43,7 % (n = 107). Dieser Wert lag bei den Patienten mit fehlendem Follow-Up bei 31,7 % (n = 20). Im Kollektiv mit Follow-up wiesen 39,6 % (n = 97) sowohl einen Diabetes mellitus als auch einen aktiven Nikotinkonsum auf. Diese Werte lagen bei den Patienten ohne Follow-up bei 33,3 % (n = 21) mit aktivem Nikotinkonsum und 27 % (n = 17) mit Diabetes mellitus. Die drei am seltensten vorkommenden Risikofaktoren waren Adipositas, eine vorherige Bypass-OP und ein Apoplex in der Vorgeschichte. In der Gruppe der Patienten mit Follow-up hatten 17 % (n = 42) eine vorherige Bypass-Operation, 11,4 % (n = 28) haben bereits einen Apoplex erlitten und 9,4 % (n = 23) waren adipös. Innerhalb der Lost-to-Follow-up-Gruppe gab es 15,9 % (n = 10) mit Bypass-OP, 12,7 % (n = 8) mit einem Apoplex in der Vorgeschichte und 9,5 % (n = 6) adipöse Patienten. Zwischen den Risikofaktoren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Tab. 6).

Tabelle 6: Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

	Follow Up	**Kein Follow Up**	**p-Wert**
Anzahl der Patienten	248	64	
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Diabetes mellitus	97 (39,6)	17 (27,0)	0,07
Arterielle Hypertonie	227 (92,7)	58 (92,1)	0,87
Hyperlipidämie	220 (89,8)	56 (88,9)	0,83
Raucher	97 (39,6)	21 (33,3)	0,36
Adipositas	23 (9,4)	6 (9,5)	0,97
Familiäre Prädisposition	107 (43,7)	20 (31,7)	0,09
Bypass	42 (17,0)	10 (15,9)	0,83
Myokardinfarkt	144 (58,8)	31 (49,2)	0,17
Apoplex	28 (11,4)	8 (12,7)	0,77

Klinisch präsentierten sich 42,3 % (n = 105) der Follow-up-Gruppe bei Erstmanifestation der ISR mit einem ACS. Dabei traten bei 21,8 % (n = 54) eine instabile Angina pectoris auf, 17,7 % (n = 44) präsentierten sich mit einem NSTEMI und 2,8 % (n = 7) mit einem STEMI. Innerhalb des Lost-to-Follow-up-Kollektives litten 40,6 % (n = 26) infolge der ISR an einem ACS. 20,3 % (n = 13) hatten eine instabile Angina pectoris, 19, % (n = 12) hatten einen NSTEMI und 1,6 % (n = 1) präsentierten sich mit STEMI. Auch hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe Tab. 7).

Tabelle 7: Vergleich der klinischen Symptomatik bei Aufnahme in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

ACS: Akutes Koronarsyndrom; STEMI: ST-Hebungsinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt

	Follow Up	**Kein Follow Up**	**p-Wert**
Anzahl der Patienten	248	64	
Klinische Symptomatik			
ACS	105 (42,3)	26 (40,6)	0,80
Instabile Angina pectoris	54 (21,8)	13 (20,3)	0,80
STEMI	7 (2,8)	1 (1,6)	0,57
NSTEMI	44 (17,7)	12 (19,0)	0,81

Ebenfalls ohne signifikante Unterschiede war die Verteilung auf die betroffenen Gefäße (p = 0,8). Innerhalb der Follow-up-Gruppe war am häufigsten der Ramus interventricularis anterior betroffen. Dies traf bei 47,1 % (n = 106) zu. Bei 28,9 % (n = 65) war der Ramus circumflexus betroffen. Eine Läsion in der rechten Koronararterie lag bei 22,7 % (n = 51) vor. Bei 1,3 % (n = 3) lag eine Läsion im Hauptstamm vor. Auch bei der Gruppe ohne Follow-up war der Ramus interventricularis anterior mit einem Anteil von 50,9 % (n = 29) am häufigsten betroffen. Am zweithäufigsten trat die Läsion am Ramus circumflexus auf. Dies war

in 26,3 % (n = 15) der Fall. In 22,8 % (n = 13) befand sich die Läsion in der rechten Koronararterie.

Die Zeit von der Stentimplantation bis zum Auftreten der initialen Restenose betrug bei der Follow-up-Gruppe 979,21 ± 1214,73 Tage, bei der Gruppe ohne Follow-up 1005,60 ± 1060,08 Tage. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p = 0,88).

Die Ejektionsfraktion war bei Erstmanifestation der ISR innerhalb der Follow-up-Gruppe bei 34,8 % (n = 86) mit > 55 % normal. Ca. 30 % (n = 71) hatten eine leichtgradig reduzierte, 19 % (n = 47) eine mittelgradig reduzierte und 17,4 % (n = 43) eine hochgradig reduzierte Pumpfunktion. Bei den Patienten ohne Follow-up hatten 34,9 % (n = 22) eine normale Ejektionsfraktion, bei 28,6 % (n = 18) war sie leichtgradig, bei 14,3 % (n = 9) mittelgradig und bei 22,2 % (n = 14) hochgradig eingeschränkt. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden (p = 0,74) (siehe Tab. 8).

In Bezug auf die Baseline Daten konnte zwischen den Gruppen kein Unterschied gefunden werden. Die aus 248 Patienten bestehende Follow-up-Gruppe ist somit für die Baseline Daten repräsentativ für das erhobene Kollektiv von 312 Patienten.

Tabelle 8: Vergleich der betroffenen Gefäße, der Zeit bis zur Restenose und der Ejektionsfraktion in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) bzw. als Mittelwert ± Standartabweichung angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

RCA: Rechte Koronararterie; RIVA: Ramus interventricularis anterior; RCX: Ramus circumflexus

	Follow Up	**Kein Follow Up**	**p-Wert**
Anzahl der Patienten	248	64	
Betroffenes Gefäß			0,80
RCA	51 (22,7)	13 (22,8)	
RIVA	106 (47,1)	29 (50,9)	
RCX	65 (28,9)	15 (26,3)	
Hauptstamm	3 (1,3)	0 (0,0)	
Zeit bis Restenose (Tage)	979,21 ± 1214,73	1005,60 ± 1060,08	0,88
Ejektionsfraktion			0,74
Normal	86 (34,8)	22 (34,9)	
Leichtgradig reduziert	71 (28,7)	18 (28,6)	
Mittelgradig reduziert	47 (19,0)	9 (14,3)	
Hochgradig reduziert	43 (17,4)	14 (22,2)	

Innerhalb der Follow-up-Gruppe lag der Stenose bei 35 % (n = 69) ein Promus Stent, bei 24,4 % (n = 48) ein Resolute Integrity, bei 16,8 % (n = 33) ein Xience und bei 23,9 % (n = 47) ein anderes Stentsystem zu Grunde. Bei der Lost-to-Follow-up-Gruppe waren es 25 % (n = 11) mit einem Promus, 18,2 % (n = 8) mit einem Resolute Integrity, 15,9 % (n = 7) mit einem Xience und 40,9 % (n = 18) mit einem anderen Stentsystem. Statistisch kam es zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen (p = 0,13).

Ein signifikanter Unterschied trat bei den vom Stent freigesetzten Medikamenten auf (p = 0,01). Bei 54,4 % (n = 105) mit Follow-up wurde ein Everolimus-freisetzender Stent verwendet. Bei den Patienten ohne Follow-up waren es 43,2 % (n = 19). Ein Paclitaxel-freisetzender Stent wurde bei 4,1 % (n = 8) mit Follow-up

und bei 2,3 % (n = 1) ohne Follow-up verwendet. Sirolimus wurde bei 6,7 % (n = 13) des Follow-up-Kollektives genutzt und bei 4,5 % (n = 2) des Lost-to-Follow-up-Kollektivs. Bei 24,4 % (n = 47) mit Follow-up wurde ein Stent genutzt, der Zotarolimus freisetzte. Dies war auch bei 18,2 % (n = 8) ohne Follow-up der Fall. Tacrolimus-freisetzende Stents wurden lediglich bei 1 % (n = 2) mit Follow-up verwendet. Stents ohne eine Medikamentenbeschichtung lagen bei 9,3 % (n = 18) der Follow-up-Gruppe und bei 31,8 % (n = 14) der Lost-to-Follow-up-Gruppe zu Grunde.

Bei dem Vergleich der Gruppen in Bezug auf den verwendeten Stenttyp (BMS oder DES) fiel auf, dass in der Follow-up-Gruppe häufiger ein DES verwendet wurde (90,7 %) als in der Lost-to-Follow-up-Gruppe (68,2 %). Statistisch zeigte sich eine Signifikanz von p = 0,00.

Die verwendeten Stents waren in der Follow-up-Gruppe mit 20,73 ± 7,78 mm unbedeutend länger als in der Lost-to-Follow-up Gruppe mit 20,59 ± 6,84 mm. Der Stentdiameter unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht nennenswert (3,11 ± 0,44 mm vs. 3,11 ± 0,51 mm). Innerhalb der Lost-to-Follow-up-Gruppe wurde in ca. einem Drittel der Fälle (30,2 %) mehr als ein Stent verwendet, somit häufiger als in der Follow-up-Gruppe (25,0 %). Allerdings wurden in der Follow-up-Gruppe geringfügig häufiger mehr als zwei Stents verwendet als in der Lost-to-Follow-up-Gruppe (9,6 % vs. 7,1 %). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei keinem dieser Werte (siehe Tab. 9).

Tabelle 9: Vergleich weiterer interventioneller Faktoren in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) bzw. als Mittelwert ± Standartabweichung angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

mm: Millimeter

	Follow Up	Kein Follow Up	p-Wert
Anzahl der Patienten	248	64	
Stent			
Stentsystem			0,13
Xience	33 (16,8)	7 (15,9)	
Resolute Integrity	48 (24,4)	8 (18,2)	
Promus	69 (35,0)	11 (25,0)	
Andere Stents	47 (23,9)	18 (40,9)	
Medikament			0,01
Everolimus	105 (54,4)	19 (43,2)	
Paclitaxel	8 (4,1)	1 (2,3)	
Sirolimus	13 (6,7)	2 (4,5)	
Zotarolimus	47 (24,4)	8 (18,2)	
Tacrolimus	2 (1,0)	0 (0,0)	
Kein Medikament	18 (9,3)	14 (31,8)	
Stenttyp			
DES	175 (90,7)	30 (68,2)	0,00
Stentlänge (mm)	20,73 ± 7,78	20,59 ± 6,84	0,92
Stentdurchmesser (mm)	3,11 ± 0,44	3,11 ± 0,51	0,49
> 1 Stent	49 (25,0)	13 (30,2)	0,48
> 2 Stents	19 (9,6)	3 (7,1)	0,61

In beiden Gruppen betrug der angiographisch geschätzte Stenosegrad am häufigsten 75 % (56,2 % (n = 136) vs. 62,5 % (n = 40)). Darauf folgte in beiden

Gruppen eine 90%ige Stenose mit jeweils knapp über einem Viertel (28,9 % vs. 26,6 %). In der Follow-up-Gruppe folgte in absteigender Häufigkeit die 99%ige Stenose (7,4 %), die 50%ige Stenose (5,0 %), die 100%ige Stenose (2,1 %) und die über 25%ige Stenose (0,4 %). Bei der Lost-to-Follow-up-Gruppe folgte an dritter Stelle die 99%ige und 100%ige Stenose (4,7 %) und darauf die 50%ige Stenose (1,6 %). Die Verteilung unterschied sich nicht signifikant voneinander (siehe Tab. 10).

Tabelle 10: Vergleich der Stenosedaten in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

	Follow Up	**Kein Follow UP**	**p-Wert**
Anzahl der Patienten	248	64	
Stenose			
Stenose			0,55
>25 %	1 (0,4)	0 (0,0)	
50 %	12 (5,0)	1 (1,6)	
75 %	136 (56,2)	40 (62,5)	
90 %	70 (28,9)	17 (26,6)	
99 %	18 (7,4)	3 (4,7)	
100 %	5 (2,1)	3 (4,7)	

Am häufigsten wurde in beiden Gruppen ein SeQuent Please Ballon verwendet. In zwei Drittel (66,5 %) der Fälle wurde er in der Follow-up-Gruppe genutzt, in 60 % der Fälle in der Lost-to-Follow-up-Gruppe. Am zweithäufigsten war in beiden Gruppen der SeQuent Please Neo mit einem Anteil von 30,2 % (n = 74) der Patienten mit Follow-up und 37,7 % (n = 23) der Patienten ohne Follow-up vertreten. An dritter Stelle stand mit 3,3 % in beiden Gruppen der Boston Agent. In dieser Verteilung ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede finden (p = 0,52). Die Länge des verwendeten Ballons lag in beiden Gruppen bei knapp unter 20 mm

(19,90 ± 5,85 mm vs. 19,80 ± 5,47 mm). Auch der Durchmesser des Ballons war bei den Gruppen gleich. In Bezug auf die Anzahl der verwendeten Ballons zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p = 0,04). Bei 9,4 % (n = 23) des Follow-up-Kollektives wurde mehr als ein Ballon verwendet. Dieser Wert lag in der Lost-to-Follow-up-Gruppe bei 1,6 % (n = 1) (siehe Tab. 11).

Tabelle 11: Vergleich der Ballondaten in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) bzw. als Mittelwert ± Standartabweichung angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

mm: Millimeter

	Follow Up	Kein Follow Up	p-Wert
Anzahl der Patienten	248	64	
Balloon			
Balloon			0,52
SeQuent Please	163 (66,5)	36 (59,0)	
SeQuent Please Neo	74 (30,2)	23 (37,7)	
Boston Agent	8 (3,3)	2 (3,3)	
Ballonlänge (mm)	19,90 ± 5,85	19,80 ± 5,47	0,91
Ballondurchmesser (mm)	3,11 ± 0,44	3,11 ± 0,51	0,96
> 1 Ballon	23 (9,4)	1 (1,6)	0,04

Der durchschnittliche Druck bei der Vordilatation betrug bei beiden Gruppen ca. 18 bar. In der Lost-to-Follow-up-Gruppe wurde in drei Viertel der Fälle (74,5 %) ein Quantum Ballon zur Vordilatation verwendet und somit geringfügig häufiger als in der Follow-up-Gruppe (70,4 %). Mit einer Signifikanz von p = 0,55 ließ sich kein relevanter Unterschied nachweisen. Sowohl die Zeit der Dilatation mit jeweils knapp 60 Sekunden als auch der Druck mit Werten von fast 12 bar zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Follow-Up-Gruppe zeigte ein häufigeres Auftreten von notwendigem Bailout-Stenting (5,3 % (n = 13) vs. 1,7 % (n = 1)). Dieser

Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (p = 0,23) (siehe Tab. 12).

Tabelle 12: Vergleich weiterer interventioneller Daten in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) bzw. als Mittelwert ± Standartabweichung angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

sek: Sekunde

	Follow Up	Kein Follow Up	p-Wert
Anzahl der Patienten	248	64	
Prädilatation			
Prädilatationsdruck (bar)	18,76 ± 5,92	18,38 ± 4,30	0,65
Quantum	150 (70,4)	41 (74,5)	0,55
Dilatation			
Dilatationsdruck (bar)	11,80 ± 5,93	11,56 ± 4,34	0,78
Inflationszeit (sek)	59,25 ± 13,64	58,87 ± 17,46	0,86
Bail out stenting			
Bail Out stenting	13 (5,3)	1 (1,7)	0,23

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass sich die Gruppen mit Ausnahme von der Medikamentenbeschichtung der Stents, dem Stenttyp (DES oder BMS) und dem Verwenden von mehr als einem Ballon nicht auf einem statistisch signifikanten Niveau voneinander unterscheiden. Daher konnte bis auf bei den genannten Parametern davon ausgegangen werden, dass die Follow-up-Gruppe repräsentativ für das erhobene Kollektiv ist.

3.2 Charakteristika des Patientenkollektives

Innerhalb des Follow-up-Kollektivs erlitten 22,2 % (n = 55) im ersten Jahr nach Intervention ein Ereignis, bei 77,8 % (n = 193) trat kein Ereignis auf.

Das Ereignis-Kollektiv war durchschnittlich 70,67 ± 9,86 Jahre alt und bestand zu 69,1 % (n = 38) aus männlichen Patienten. Bei dem Nicht-Ereignis-Kollektiv lag das durchschnittliche Alter bei 69,39 ± 9,97Jahren und bestand zu 78,24 % (n = 151) aus Männern. Somit stellte sich das MACE-Kollektiv zwar tendenziell weiblicher dar, aber weder das Geschlecht noch das Alter zeigten tatsächlich statistisch signifikante Unterschiede (p = 0,4 bzw. p = 0,16) (siehe Tab. 13).

Tabelle 13: Vergleich der Basischarakteristika in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) bzw. als Mittelwert ± Standartabweichung angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

MACE: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung der Zielläsion, Myokardinfarkt und Stentthrombose).

	MACE	Kein MACE	p-Wert
Anzahl der Patienten	55	193	
Basisdaten			
Alter in Jahren	70,67 ± 9,86	69,39 ± 9,97	0,40
Männer	38 (69,1)	151 (78,24)	0,16

Bei der Analyse der Risikofaktoren fiel auf, dass vor allem die arterielle Hypertonie und die Hyperlipidämie in beiden Gruppen sehr häufig vorkommen. Patienten, die innerhalb des ersten Jahres ein erneutes Ereignis erlitten, hatten in 88,9 % (n = 48) der Fälle eine arterielle Hypertonie und in 90,7 % (n = 49) eine Hyperlipidämie als kardiovaskulären Risikofaktor. Bei den Patienten ohne Ereignis im ersten Jahr wiesen 93,7 % (n = 179) eine Hypertonie und 89,5 % (n = 171) eine Hyperlipidämie als Risikofaktor auf. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab es weder bei der Hypertonie (p = 0,23) noch bei der Hyperlipidämie (p = 0,80).

Weniger häufig traten ein bereits erlittener Myokardinfarkt, eine familiäre Prädisposition, aktiver Nikotinkonsum und Diabetes mellitus auf. Innerhalb der Gruppe ohne Ereignis berichteten 60,2 % (n = 115) über einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, bei der Ereignisgruppe lag dieser Wert bei 53,7 % (n = 29). Eine familiäre Prädisposition gab es bei 42,6 % (n = 23) der Ereignisgruppe und 44 % (n = 84) der Gruppe ohne Ereignis. Diabetes war in beiden Gruppen bei knapp 40 % der Patienten bekannt (38,9 % vs. 39,8 %). Einen anamnestisch aktuellen Nikotinkonsum wiesen 29,6 % (n = 16) der MACE-Gruppe und 42,4 % (n = 81) der Nicht-MACE-Gruppe auf. Auch bei diesen Werten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die seltensten Risikofaktoren waren Adipositas, eine vorherige Bypass-Operation und ein Apoplex. Adipositas zeigte sich signifikant häufiger (p = 0,01) in der MACE-Gruppe. Dort lag die Anzahl der Patienten mit Adipositas bei 18,5 % (n = 10), während in der Gruppe ohne MACE nur 6,8 % (n = 13) unter diesem Risikofaktor litten. 14,5 % (n = 8) der MACE-Gruppe benötigten in ihrer Vorgeschichte bereits eine Bypass-Operation, innerhalb der Gruppe ohne MACE lag der Wert bei 17,7 % (n = 34). Einen Apoplex erlitten 12,7 % (n = 7) der MACE- und 11,0 % (n = 21) der Nicht-MACE-Gruppe. Sowohl bei einem Bypass als auch bei einem Apoplex in der Vorgeschichte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (p = 0,58 bzw. p = 0,72) (siehe Tab. 14).

Tabelle 14: Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

MACE: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Stentthrombose).

	MACE	Kein MACE	p-Wert
Anzahl der Patienten	55	193	
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Diabetes mellitus	21 (38,9)	76 (39,8)	0,91
Arterielle Hypertonie	48 (88,9)	179 (93,7)	0,23
Hyperlipidämie	49 (90,7)	171 (89,5)	0,80
Raucher	16 (29,6)	81 (42,4)	0,09
Adipositas	10 (18,5)	13 (6,8)	0,01
Familiäre Prädisposition	23 (42,6)	84 (44,0)	0,86
Bypass	8 (14,5)	34 (17,7)	0,58
Myokardinfarkt	29 (53,7)	115 (60,2)	0,39
Apoplex	7 (12,7)	21 (11,0)	0,72

Die initiale klinische Präsentation, welche zu einer Versorgung mit einem DEB führte, war bei Patienten der MACE-Gruppe signifikant häufiger ein ACS (p = 0,01). 58,2 % (n = 32) der MACE-Gruppe präsentierten sich initial mit dieser Diagnose, wobei 30,9 % (n = 17) einen NSTEMI, 20,0 % (n = 11) eine instabile Angina pectoris und 7,3 % (n = 4) einen STEMI hatten. Die Gruppe ohne MACE zeigte nur 37,8 % (n = 73) aller Fälle ein ACS. Dies unterteilte sich in 22,3 % (n = 43) mit instabiler Angina pectoris, 14,0 % (n = 27) mit NSTEMI und 1,6 % (n = 3) mit STEMI. Das Auftreten eines Myokardinfarkts zeigte sich dabei statistisch gesehen häufiger in der Gruppe mit Ereignis innerhalb des ersten Jahres nach Intervention (p = 0,02 bzw. p = 0,00) (siehe Tab. 15).

Tabelle 15: Vergleich der klinischen Symptomatik bei Aufnahme in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

MACE: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Stentthrombose); ACS: Akutes Koronarsyndrom; STEMI: ST-Hebungsinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt

	MACE	**Kein MACE**	**p-Wert**
Anzahl der Patienten	55	193	
Ursprüngliche Klinische Symptomatik			
ACS	32 (58,2)	73 (37,8)	0,01
Instabile Angina pectoris	11 (20,0)	43 (22,3)	0,72
STEMI	4 (7,3)	3 (1,6)	0,02
NSTEMI	17 (30,9)	27 (14,0)	0,00

Beide Gruppen erhielten die Intervention mit einem DEB am häufigsten im Ramus interventricularis anterior (50,0 % bzw. 46,3 %). Die MACE-Gruppe wurde in 24,0 % (n = 12) der Fälle an der rechten Koronararterie behandelt. Ebenso häufig war der Ramus circumflexus betroffen. Nur in 2,0 % (n = 1) erfolgte die Intervention am Hauptstamm. Innerhalb der Gruppe ohne MACE folgte auf den RIVA der RCX in 30,3 % (n = 53) und dann die rechte Koronararterien in 22,3 % (n = 39) der Fälle. Nur 1,1 % (n = 2) wurde am Hauptstamm behandelt. Signifikante Unterschiede ließen sich nicht nachweisen (p = 0,82).

Zwischen dem Zeitpunkt der Stentimplantation und der Behandlung mit einem DEB lagen bei dem MACE-Kollektiv 681,88 ± 804,19 Tage. Dem gegenüber war die Zeitspanne beim Kollektiv ohne Ereignis tendenziell länger (1057,63 ± 1292,02 Tage). Obwohl der Zeitraum zwischen Stentimplantation und der Behandlung mit einem DEB bei der Gruppe ohne MACE länger war, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,06).

Auch in Bezug auf die Ejektionsfraktion zum Zeitpunkt der Versorgung mit einem DEB ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen (p = 0,35). In beiden Gruppen zeigten rund 35 % eine normale Ejektionsfraktion (34,5 % (n = 19) vs. 34,9 % (n = 67)). Ungefähr 30 % wiesen eine leichtgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion auf (29,1 % (n = 16) bzw. 28,6 % (n = 55)). Ein Viertel (25,5 %) der MACE-Gruppe hatten eine mittelgradig eingeschränkte und die restlichen 10 % (n = 6) eine hochgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion. Innerhalb der Gruppe ohne MACE zeigten 17,2 % (n = 33) eine mittelgradig und fast 20 % (n = 37) eine hochgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion (siehe Tab. 16).

Tabelle 16: Vergleich des betroffenen Gefäßes, der Zeit bis zum Auftreten der Restenose und der Ejektionsfraktion in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) bzw. als Mittelwert ± Standartabweichung angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

MACE: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Stentthrombose); RCA: Rechte Koronararterie, RIVA: Ramus interventricularis anterior; RCX: Ramus circumflexus

	MACE	**Kein MACE**	**p-Wert**
Anzahl der Patienten	55	193	
Betroffenes Gefäß			0,82
RCA	12 (24,0)	39 (22,3)	
RIVA	25 (50,0)	81 (46,3)	
RCX	12 (24,0)	53 (30,3)	
Hauptstamm	1 (2,0)	2 (1,1)	
Zeit bis Restenose (Tage)	681,88 ± 804,19	1057,63 ± 1292,02	0,06
Ejektionsfraktion			0,35
Normal	19 (34,5)	67 (34,9)	
Leichtgradig reduziert	16 (29,1)	55 (28,6)	
Mittelgradig reduziert	14 (25,5)	33 (17,2)	
Hochgradig reduziert	6 (10,9)	37 (19,3)	

3.3 Interventionelle Daten

Bei einem Viertel der MACE-Gruppe wurde ursprünglich ein Xience-Stent verwendet. Ungefähr 30 % (n = 13) erhielten einen Resolute Integrity und 27,3 % (n = 12) einen Promus. Bei 18,2 % (n = 8) wurde ein anderer Stent verwendet. Innerhalb der Kein-MACE-Gruppe war der Promus der am häufigsten verwendete Stent (34,5 % (n = 68)). Darauf folgte der Resolute Integrity (21,8 % (n = 43)) und schließlich der Xience (14,7 % (n = 29)). In 28,9 % (n = 57) der Fälle wurde ein anderer Stent genutzt, der der ISR zugrunde lag. Zwischen den Gruppen zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Signifikanz (p = 0,15).

Die häufigsten vorkommenden Medikamente waren Everolimus und Zotarolimus. Innerhalb der MACE-Gruppe waren über die Hälfte (54,4 %) der Stents mit Everolimus, knapp ein Drittel (29,5 %) mit Zotarolimus und fast 10 % mit Sirolimus beschichtet. Auch bei der Gruppe ohne MACE war Everolimus bei über der Hälfte (54,4 %) der Stents enthalten, Zotarolimus in 22,8 %. Die Verteilung wies keine signifikanten Unterschiede auf (p = 0,36).

Im Falle eines innerhalb eines Jahres aufgetretenen Ereignisses lag der Stenose in 97,7 % (n = 43) ein DES zugrunde. Bei der Gruppe ohne MACE lag der Wert bei 88,6 % (n = 132). Mit einem p = 0,07 ist auch dieser Wert nicht statistisch signifikant.

Die durchschnittliche Stentlänge des der Stenose zugrunde liegenden Stents lag in der MACE-Gruppe bei 20,48 ± 7,71 mm und der Durchmesser des Stents bei 2,99 ± 0,43 mm. Bei 27,3 % (n = 12) wurde mehr als ein Stent verwendet, bei 9,3 % (n = 4) waren es sogar mehr als zwei Stents. Bei dem Kein-MACE-Kollektiv betrug die Stentlänge im Durchschnitt 20,80 ± 7,83 mm. Der Durchmesser lag bei 3,03 ± 0,42 mm. Bei 24,3 (n = 37) wurde mehr als ein Stent verwendet und bei 9,7 % (n = 15) sogar mehr als zwei Stents. Kein Parameter wies statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf (siehe Tab. 17).

Tabelle 17: Vergleich der Stentdaten in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) bzw. als Mittelwert ± Standartabweichung angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

MACE: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Stentthrombose); DES: Drug Eluting Stent; mm: Millimeter

	MACE	**Kein MACE**	**p-Wert**
Anzahl der Patienten	55	193	
Stent			
Stentsystem			0,15
Xience	11 (25,0)	29 (14,7)	
Resolute Integrity	13 (29,5)	43 (21,8)	
Promus	12 (27,3)	68 (34,5)	
Andere Stents	8 (18,2)	57 (28,9)	
Medikament			0,36
Everolimus	24 (54,4)	81 (54,4)	
Paclitaxel	1 (2,3)	7 (4,7)	
Sirolimus	4 (9,1)	9 (6,0)	
Zotarolimus	13 (29,5)	34 (22,8)	
Tacrolimus	1 (2,3)	1 (0,7)	
Kein Medikament	1 (2,3)	17 (11,4)	
Stenttyp			
DES	43 (97,7)	132 (88,6)	0,07
Stentlänge (mm)	20,48 ± 7,71	20,80 ± 7,83	0,81
Stentdurchmesser (mm)	2,99 ± 0,43	3,03 ± 0,42	0,55
> 1 Stent	12 (27,3)	37 (24,3)	0,69
> 2 Stents	4 (9,3)	15 (9,7)	0,93

Die initiale Behandlung mit einem DEB erfolge am häufigsten in 75%ige und 90%ige Stenosen. In der MACE-Gruppe zeigten fast 50 % (n = 25) eine Stenose von 75 %, 41,5 % (n = 22) eine 90%ige Stenose, 5,7 % (n = 3) eine Stenose von 99 %, 3,8 % (n = 2) eine Stenose von 50 % und 1,9 % (n = 1) eine Stenose von 100 %, die mit dem DEB versorgt wurden.

Die Gruppe ohne MACE enthielt 58,7 % (n = 111) mit 75%iger Stenose, 25,4 % (n = 48) mit 90%iger Stenose, 7,9 % (n = 15) mit Stenose von 99 %, 5,3 % (n = 10) mit 50%iger Stenose, 2,1 % (n = 4) mit 100%iger Stenose und 0,5 % (n = 1) mit weniger als 25 % Stenose, welche mittels DEB interveniert wurden. Statistisch gibt es bei dieser Verteilung keine signifikanten Unterschiede (p = 0,36) (siehe Tab. 18).

Tabelle 18: Vergleich der behandelten Stenosegrade bei Intervention in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

MACE: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Stentthrombose).

	MACE	Kein MACE	p-Wert
Anzahl der Patienten	55	193	
Stenose			
Stenose			0,36
< 25 %	0 (0,0)	1 (0,5)	
50 %	2 (3,8)	10 (5,3)	
75 %	25 (47,2)	111 (58,7)	
90 %	22 (41,5)	48 (25,4)	
99 %	3 (5,7)	15 (7,9)	
100 %	1 (1,9)	4 (2,1)	

Während der Intervention wurden bei der MACE-Gruppe bei 58,2 % (n = 32) ein SeQuent Please Ballon, bei 36,4 % (n = 20) ein SeQuent Please Neo und bei 5,5 % (n = 3) ein Boston Agent verwendet. Auch in der Kein-MACE-Gruppe wurde am

häufigsten der SeQuent Please genutzt (68,9 %). Darauf folgte der SeQuent Please Neo mit 28,4 % (n = 54) und der Boston Agent mit 2,6 % (n = 5). Auch hierbei unterschied sich die Verteilung nicht signifikant voneinander (p = 0,26). Sowohl die Gesamtlänge des Ballons (19,69 ± 5,87 mm vs. 19,96 ± 5,86 mm) als auch der Durchmesser (3,08 ± 0,42 mm vs. 3,12 ± 0,44 mm) unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (p = 0,76 bzw. 0,52). Außerdem wies auch die Anzahl der Fälle in denen mehr als ein Ballon genutzt wurde (7,3 % vs. 10,0 %) keine signifikanten Unterschiede auf (p = 0,54) (siehe Tab. 19).

Tabelle 19: Vergleich der Ballondaten in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) bzw. als Mittelwert ± Standartabweichung angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

MACE: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Stentthrombose); mm: Millimeter

	MACE	**Kein MACE**	**p-Wert**
Anzahl der Patienten	55	193	
Balloon			
Balloon			0,26
SeQuent Please	32 (58,2)	131 (68,9)	
SeQuent Please Neo	20 (36,4)	54 (28,4)	
Boston Agent	3 (5,5)	5 (2,6)	
Ballonlänge (mm)	19,69 ± 5,87	19,96 ± 5,86	0,76
Ballondurchmesser (mm)	3,08 ± 0,42	3,12 ± 0,44	0,52
> 1 Ballon	4 (7,3)	19 (10,0)	0,54

Die Prädilatation vor DEB-Verwendung erfolgte in beiden Gruppen mit einem annährend gleichen Druck (18,92 ± 4,03 bar vs. 18,71 ± 6,33 bar). In der MACE-Gruppe wurde bei ca. 75% (n = 32) ein Quantum-Ballon zur Vordilatation genutzt, bei der Gruppe ohne MACE war dies bei ca. 70% (n = 118) der Fall. Dilatiert wurde die Läsion der MACE-Gruppe im Durchschnitt mit 11,29 ± 3,44 bar über 57,73 ±

18,27 Sekunden. Bei der Kein-MACE-Gruppe fand die Dilatation mit 11,95 ± 6,48 bar über 59,70 ± 11,98 Sekunden statt. Die Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede (p = 0,48; p = 0,47). Bei fast 10 % der Patienten der MACE-Gruppe war ein Bailout-Stenting notwendig. Dem gegenüber kam es nur bei knapp 5 % der Patienten ohne MACE zu diesem Ereignis. Trotz der unterschiedlichen Häufigkeiten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p = 0,16) (siehe Tab. 20).

Tabelle 20: Vergleich weiterer interventioneller Daten in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen werden als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) bzw. als Mittelwert ± Standartabweichung angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

MACE: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Stentthrombose); sek: Sekunden

	MACE	Kein MACE	p-Wert
Anzahl der Patienten	55	193	
Prädilatation			
Prädilatationsdruck (bar)	18,92 ± 4,03	18,71 ± 6,33	0,84
Quantum	32 (74,4)	118 (69,4)	0,52
Dilatation			
Dilatationsdruck (bar)	11,29 ± 3,44	11,95 ± 6,48	0,48
Inflationszeit (sek)	57,73 ± 18,27	59,70 ± 11,98	0,47
Bail out stenting			
Bail Out stenting	5 (9,1)	8 (4,2)	0,16

3.4 Follow Up

Von den 248 Patienten, bei denen ein Ein-Jahres-Follow-up erhoben werden konnte, trat bei ca. einem Fünftel (22,2 %) ein Ereignis im Sinne eines MACE innerhalb des ersten Jahres nach Intervention auf. Das häufigste Ereignis war die Revaskularisierung in der zuvor behandelten Läsion. Dies war bei 19,4 % (n = 48) notwendig. Einen Myokardinfarkt erlitten 6 % (n = 15), 2,8 % (n = 7) starben innerhalb des ersten Jahres nach Intervention an kardialer Ursache und bei 0,4 % (n = 1) trat eine Stentthrombose auf (siehe Tab. 21).

Tabelle 21: Darstellung der unerwünschten klinischen Ereignisse innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Die Variablen sind als absolute und relative Häufigkeiten (N (%)) angegeben. Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

MACE: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Stentthrombose).

Anzahl der Patienten	248
MACE	55 (22,2)
Kardiovaskulärer Tod	7 (2,8)
Revaskularisierung	48 (19,4)
Myokardinfarkt	15 (6,0)
Stentthrombose	1 (0,4)

3.5 Überlebenanalyse

3.5.1 Kaplan Meier

Das geschätzte Überleben im Hinblick auf unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse der Patienten im ersten Jahr nach Intervention mit einem DEB wurde hinsichtlich verschiedener Faktoren mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurve grafisch analysiert. Dabei zeigte die Subgruppenanalyse einerseits einen signifikanten Überlebensvorteil für normalgewichtige Patienten (siehe Abb. 2, p = 0,006) und andererseits für Patienten, die ohne die klinische Symptomatik eines ACS aufgenommen wurden (siehe Abb. 3, p = 0,008). Bei einer genaueren Differenzierung der Symptomatik bei Aufnahme zeigten sich bei STEMI und NSTEMI signifikante Unterschiede für das Auftreten eines Ereignisses (siehe Abb. 4 und 5; p = 0,015 bzw. p = 0,002).

Andere Risikofaktoren, die zuvor eine Tendenz für ein häufigeres Auftreten in einem der beiden Kollektive zeigten, weisen keine signifikanten Überlebensvorteil im ersten Jahr nach Intervention auf (siehe Tab. 22). Auffällig war dabei, dass die Tendenz darauf hinweist Patienten mit anamnestisch aktuellem Nikotinkonsum hätten einen Überlebensvorteil (siehe Abb. 6).

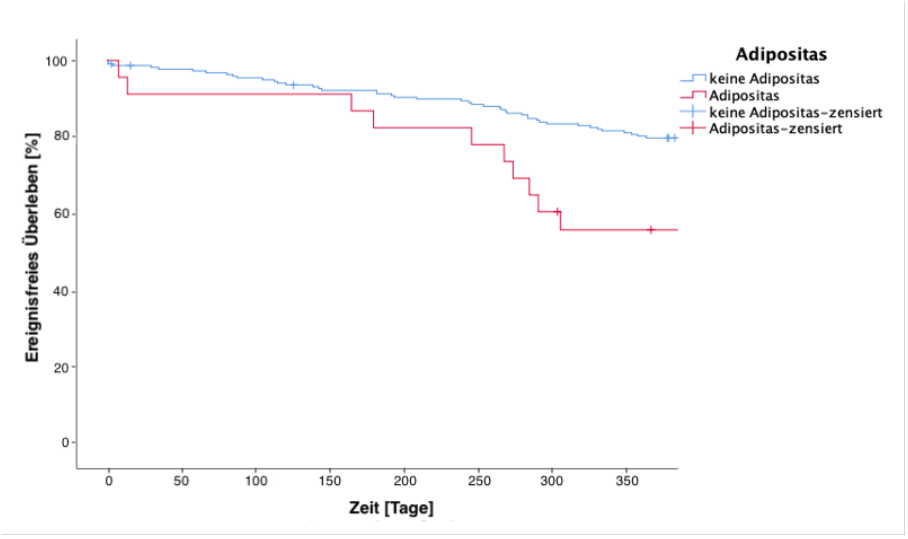


Abbildung 2: Zeit des ereignisfreien Überleben von Patienten mit In-Stent-Restenose im ersten Jahr nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in Abhängigkeit von dem Risikofaktor Adipositas (Log Rank: p = 0,006), Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

Ereignis: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Stentthrombose).

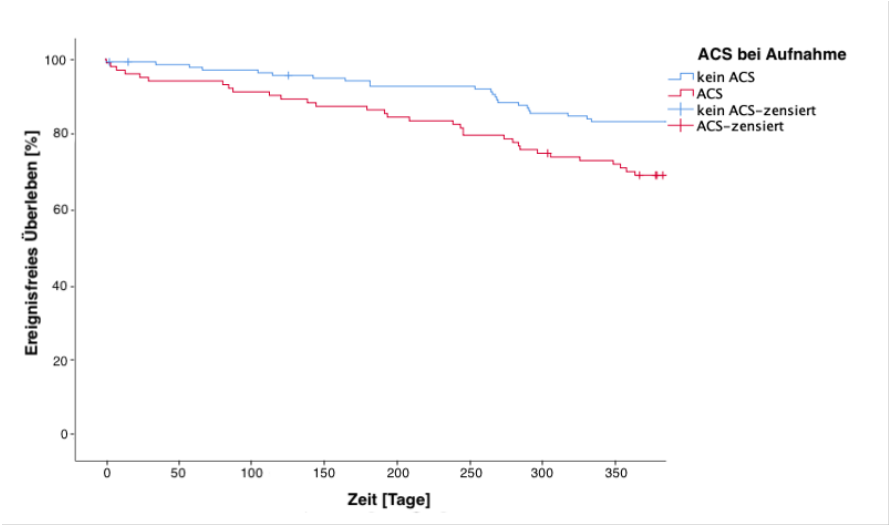


Abbildung 3: Zeit des ereignisfreien Überlebens von Patienten mit In-Stent-Restenose im ersten Jahr nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in Abhängigkeit von der Symptomatik eines akuten Koronarsyndroms bei Aufnahme (Log Rank: p = 0,008), Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

ACS: Akutes Koronarsyndrom; Ereignis: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Stentthrombose).

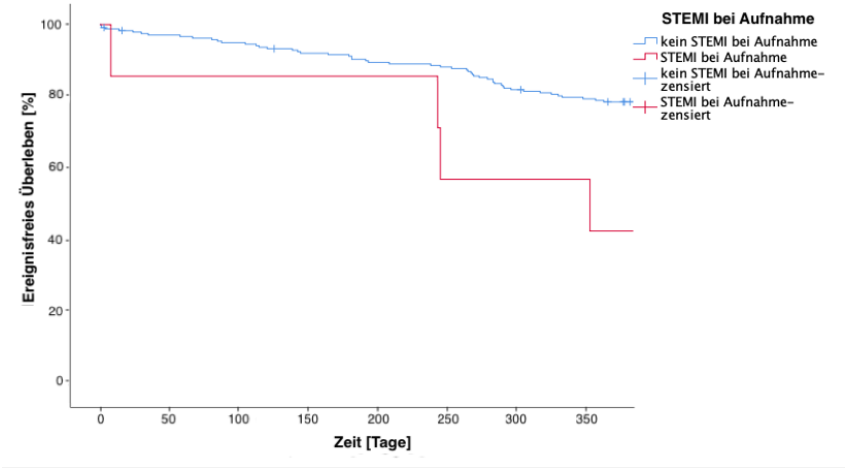


Abbildung 4: Zeit des ereignisfreien Überlebens von Patienten mit In-Stent-Restenose im ersten Jahr nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in Abhängigkeit von der Symptomatik eines STEMI bei Aufnahme (Log Rank: p = 0,015), Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

STEMI: ST-Hebungsinfarkt; Ereignis: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Stentthrombose).

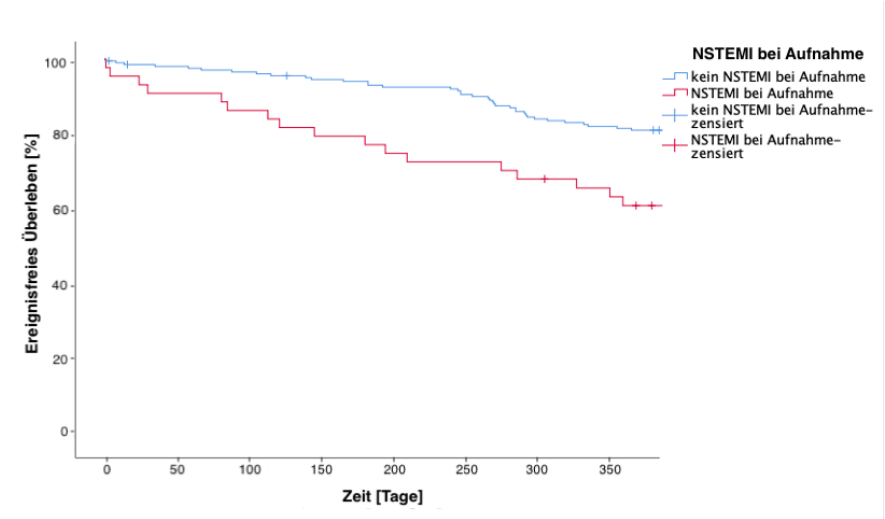


Abbildung 5: Zeit des ereignisfreien Überlebens von Patienten mit In-Stent-Restenose im ersten Jahr nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in Abhängigkeit von der Symptomatik eines NSTEMI bei Aufnahme (Log Rank: p = 0,002), Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; Ereignis: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Stentthrombose).

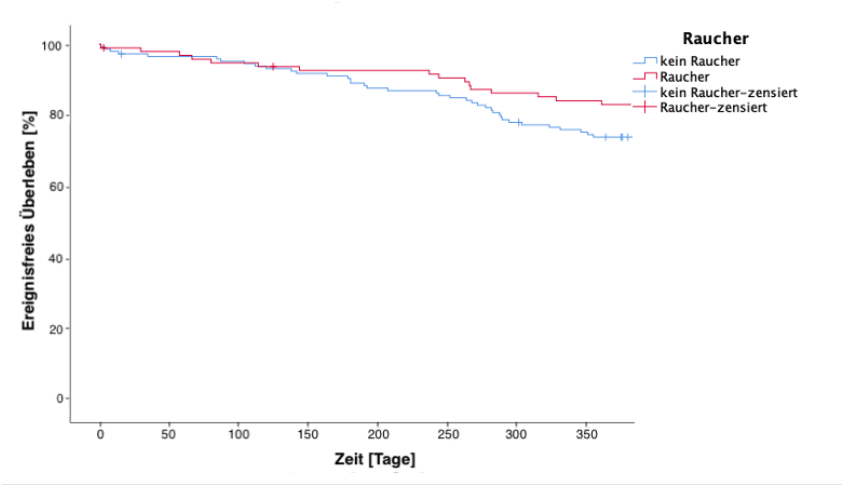


Abbildung 6: Zeit des ereignisfreien Überlebens von Patienten mit In-Stent-Restenose im ersten Jahr nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in Abhängigkeit von dem Risikofaktor anamnestisch aktueller oder ehemaliger Nikotinkonsum (Log Rank: p = 0,107), Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

Ereignis: Major adverse cardiovascular event (kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Revaskularisierung, Myokardinfarkt und Stentthrombose).

Tabelle 22: Überlebenswahrscheinlichkeiten in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose mittels Log-Rank-Test

Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

ACS: Akutes Koronarsyndrom; STEMI: ST-Hebungsinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; DES: Drug-Eluting Stents

	p Wert
Männer	0,171
Raucher	0,107
Adipositas	0,006
ACS	0,008
STEMI	0,015
NSTEMI	0,002
Stentsystem	0,272
DES	0,099
Bail Out Stenting	0,134

3.5.2 Cox-Regressionsanalyse

Mittels der Regressionsanalyse nach Cox wird die prognostische Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses und die jeweilige Hazard-Ratio der bereits mittels Log-Rank-Test untersuchten Werte ermittelt. Dabei zeigte sich, dass adipöse Patienten gegenüber Normalgewichtigen ein 2,5-fach erhöhtes Risiko hatten ein Ereignis zu erleiden (HR = 2,521; KI: 1,267-5,014; p = 0,008). Bei Patienten, die bei der Erstmanifestation der ISR unter einem ACS litten, erhöhte sich das Risiko auf ein Ereignis im ersten Jahr nach Intervention um das Doppelte im Vergleich zu Patienten ohne ACS (HR = 2,004; KI: 1,196-3,493; p = 0,009). Genauer betrachtet hatten Patienten mit NSTEMI ein 2,5-fach erhöhtes Risiko innerhalb des ersten Jahres nach Intervention ein Ereignis zu erleiden und Patienten mit STEMI sogar ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko (STEMI HR = 3,298, KI: 1,191-9,134, p = 0,022; NSTEMI HR = 2,437, KI: 1,370-4,302, p = 0,002). Für

weitere Werte konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (siehe Tab. 23).

Tabelle 23: Univariate Cox-Regressionsanalyse verschiedener Faktoren in Bezug zum Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose

Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ACS: Akutes Koronarsyndrom; STEMI: ST-Hebungsinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt; DES: Drug-Eluting Stent

	p Wert	HR	KI (95 %)
Männer	0,174	0,673	0,380-1,192
Raucher	0,110	0,621	0,346-1,114
Adipositas	0,008	2,521	1,267-5,014
ACS	0,009	2,044	1,196-3,493
STEMI	0,022	3,298	1,191-9,134
NSTEMI	0,002	2,427	1,370-4,302
Zeit bis Restenose	0,072	1,0	0,999-1,000
Stentsystem	0,065	0,763	0,572-1,017
DES	0,134	4,562	0,628-33,133
Bail Out Stenting	0,142	1,991	0,794-4,994

4 Diskussion

Unsere Untersuchung zeigte, dass in einem heterogenen Kollektiv der Normalbevölkerung mehr als ein Fünftel der Patienten (22,2 %) nach der Intervention einer ISR mit einem DEB innerhalb eines Jahres ein kardiovaskuläres Ereignis im Sinne eines MACE erlitten. Der Großteil dieser Ereignisse wurde durch TLR gebildet (19,0 %). Nur ein Patient (0,4 %) erlitt im ersten Jahr nach Intervention eine Stentthrombose (siehe Tab. 21).

Vergleichen mit der Ereignisrate im ersten Jahr nach Intervention mit einem DEB in einer De-novo-Stenose fällt ein deutlicher Unterschied auf, wobei die Ereignisrate im vorliegenden ISR-Kollektiv deutlich höher ist als nach der Behandlung von De-novo-Läsionen [25, 36, 60, 66, 86]. Insbesondere bei kleinen Gefäßen (< 3 mm) mit De-novo-Stenosen ist die Verwendung von DEB gut untersucht. Die Ereignisrate bei Verwendung eines DEB liegt im Zeitraum des ersten Jahres bei 5,6 – 7,5 % [25, 36]. Auch bei der Behandlung mit einem DES in einer De-novo-Stenose eines kleinen Gefäßes liegt die Ereignisrate mit 7,3 – 7,5 % der Patienten niedriger als im vorliegenden ISR-Kollektiv, jedoch traten bei den DES behandelten De-novo-Läsionen häufiger Myokardinfarkte und Stentthrombosen auf [25, 36]. Bei den Ergebnissen des klinischen Follow-Up nach der Intervention einer De-novo-Stenose an einem kleinen Gefäß ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen DEB und DES [25, 36, 66]. Betrachtet man die Intervention großer Gefäße (> 3 mm) liegt die Ereignisrate bei der Behandlung mit einem DEB in einer Läsion des Nativgefäßes bei 0 - 2,4 % [60, 86]. Damit ist sie deutlich geringer als bei der Verwendung von DES, die in randomisierten Studien ein Ereignisrate von 6,1 - 6,3 % aufweisen [60, 86]. Die Ereignisraten sind also bei der Behandlung einer ISR sowohl mit einem DEB als auch mit einem DES höher als bei der Intervention einer De-novo-Stenose [25, 36, 60, 66, 86].

In unserer Untersuchung ergaben sich als Prädiktoren für das Auftreten eines unerwünschten klinischen Ereignisses Adipositas und ein ACS bei Aufnahme. Dabei hatte ein adipöser Patient im Vergleich zu Normalgewichtigen ein 2,5-fach erhöhtes Risiko innerhalb eines Jahres ein erneutes Ereignis zu erleiden

(HR = 2,521; KI: 1,267-5,014; p = 0,008). Bei Patienten, die bei der Erstmanifestation der ISR ein ACS hatten, ist das Risiko doppelt so hoch im ersten Jahr nach Intervention ein Ereignis zu erleiden (HR = 2,004; KI: 1,196-3,493; p = 0,009). Betrachtet man den Anteil der Myokardinfarkte genauer, war das Risiko bei Patienten mit NSTEMI um das 2,5-fache und bei Patienten mit STEMI sogar um mehr als das 3-fache erhöht (STEMI HR = 3,298, KI: 1,191-9,134, p = 0,022; NSTEMI HR = 2,437, KI: 1,370-4,302, p = 0,002) (siehe Tab. 23).

Interessant ist die Tendenz für einen vermeintlichen Überlebensvorteil im Raucher-Kollektiv im Vergleich zum Nicht-Raucher-Kollektiv. Dieses sogenannte „Smokers paradox“ bezeichnet die besseren klinischen Ergebnisse von Rauchern nach einem Myokardinfarkt und tritt in vielen Studien auf [11]. Dies bedeutet allerdings nicht, dass Nikotinkonsum einen protektiven Faktor bei einem Myokardinfarkt darstellt. Vielmehr liegt die Erklärung in den besseren Baseline-Daten dieser Patienten, da sie jünger sind und wenige andere Risikofaktoren und Komorbiditäten aufweisen [26]. Außerdem wird aufgrund der häufig typischen Symptome schneller medizinische Hilfe aufgesucht und somit schneller eine Therapie eingeleitet [26]. Zudem könnten die besseren klinischen Resultate dadurch bedingt sein, dass die Todesrate bei Rauchern prähospital höher ist als bei Nichtrauchern [30]. Das heißt, dass Patienten mit schlechteren Ausgangswerten häufiger vor Einlieferung in die Klinik versterben und nur Patienten mit besseren Ausgangswerten therapiert werden.

Eine Untersuchung der Ergebnisse nach der Verwendung von DEB in ISR wurde auch in anderen Studien durchgeführt. Dabei muss zwischen der Verwendung von DEB in BMS- oder DES-ISR unterschieden werden. Gemäß den Leitlinien haben DEB gemeinsam mit DES sowohl bei BMS- als auch bei DES-ISR den höchsten Empfehlungsgrad (IA) [83].

Bei einer BMS-Stenose, die mit einem DEB behandelt wird, erleiden 7,6 % der Patienten im ersten Jahr nach Intervention ein Ereignis im Rahmen eines MACE [80]. Bei 6,3 % dieser Ereignisse handelt es sich um TLR [80]. Auch eine weitere Studie kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Dort kommt es bei 8 % der Patienten zu einem MACE im ersten Jahr, davon 6 % TLR [8]. Bei der Behandlung einer BMS-

ISR mit einem DES der 1. Generation ist die Ereignisrate höher [80]. 16,9 % der Patienten erleiden innerhalb von 12 Monaten ein MACE (15,4 % TLR) [80]. Im Vergleich dazu kommt es bei der Therapie mit einem DES der 2. Generation nur bei 6 % der Patienten zu einem MACE (1 % TLR) [8]. In Bezug auf die klinischen Endpunkte ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verwendung eines DEB und eines EES (Everolimus-Eluting Stent, DES der 2. Generation) (MACE HR = 0,76; KI: 0,26 - 2,18; p = 0,6; TLR HR = 0,16, KI: 0,02 - 1,32; p = 0,09) [8]. Angiografisch ist der EES dem DEB mit einem signifikant größeren MLD (2,36 +- 0,6 mm vs. 2,01 ± 0,6 mm, p < 0,001) und weniger Diameter Stenose (13 ± 17 % vs. 25 ± 20%, p < 0,001) überlegen [8].

Auch in DES-ISR wurde die Verwendung von DEB untersucht. Die MACE-Rate nach 12 Monaten liegt bei 16 % (13 % TLR) [7]. Dem Gegenüber kommt es bei der erneuten Nutzung von einem DES in einer DES-ISR bei nur 10 % der Patienten zu einem Ereignis im Sinne eines MACE im ersten Jahr, 4,5 % davon durch TLR [7]. Zusätzlich zum signifikant besseren klinischen Outcome sind die DES der 2. Generation den DEB auch im angiografischen Follow-up überlegen (MLD: 2,03 ± 0,7 mm vs. 1,8 ± 0,6 mm, p < 0,01; Diameter Stenose: 23 ± 22 % vs. 30 ± 22%, p < 0,01) [7].

Bei Betrachtung verschiedener Studien fällt auf, dass die Anzahl an unerwünschten klinischen Ereignissen im Sinne eines MACE bei der Behandlung mit einem DEB in BMS-ISR niedriger ist als in DES-ISR (9 % bzw. 8 % in BMS-ISR vs. 23,5 % bzw. 18 % in DES-ISR [7, 9, 16, 67, 80]). Auch in unserer Untersuchung zeigte sich eine Tendenz, dass Patienten mit einer DES-ISR häufiger ein Ereignis im Sinne eines MACE erleiden. Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich jedoch wahrscheinlich aufgrund der geringen Populationsgröße nicht beweisen (97,7 % vs. 88,6 %; p = 0,07; Log-Rank: p = 0,099; Cox-Regression: p = 0,134). Es muss beachtet werde, dass das Follow-up-Kollektiv in unserer Untersuchung zu 90,7 % aus DES-ISR besteht. Dies erklärt die Ereignisrate unserer Untersuchung, die eher den bisher publizierten DES-ISR Ereignisraten entspricht [7, 16]. Es können in unserer Untersuchung jedoch keine Aussagen über die unterschiedlichen klinischen Resultate bei Verwendung von DEB in BMS- oder DES-ISR getroffen werden. Diese

Fragestellung wurde allerdings auch in anderen Studien untersucht. Der prozentuale Anteil an kombinierten Endpunkten war in DES-ISR signifikant höher als in BMS-ISR (18 % vs. 8 %; p = 0,03) [4]. Insbesondere kam es in DES-ISR signifikant häufiger zu TLR vergleich mit BMS-ISR (3,8 % vs. 9,6 %; p < 0,001) [84]. Somit zeigt sich, dass die Therapie mit einem DEB in BMS-ISR bessere klinische Ergebnisse erzielt als in einer DES-ISR [4, 84]. Dasselbe gilt jedoch für die Behandlung mit DES. Auch diese erzielen bei der Behandlung von BMS-ISR bessere Ergebnisse als bei der Behandlung von DES-ISR [38]. Eine mögliche Erklärung für die bessere Therapierbarkeit der BMS-ISR ist die Pathophysiologie der unterschiedlichen ISR. Während die BMS-ISR insbesondere durch die Proliferation glatter Muskelzellen entsteht, kommt es bei der DES-ISR zur Entstehung einer Neoartherosklerose, die die Behandlung erschwert [38].

Eine Metaanalyse von Siontis et al. [73] kommt zu dem Ergebnis, dass EES bei der Behandlung von ISR am effektivsten sind, da sie die geringste Restenoserate und die wenigsten erneuten Revaskularisationen aufweisen [73]. DEB stehen unabhängig davon, ob es sich um eine BMS- oder DES-ISR handelt, bei der Therapie durch die angiografische und klinische Effektivität an zweiter Stelle [73]. Trotz der Überlegenheit der DES sollte beachtet werden, dass ein DEB eine attraktive Möglichkeit zur Behandlung einer ISR darstellt, da keine zusätzliche Stentschicht hinterlassen wird [13].

Die hohen Ereignisraten nach der Versorgung einer ISR verdeutlichen wie wichtig die Kenntnis über Risikofaktoren für das Auftreten eines MACE ist, um eine optimale Patientenversorgung ermöglichen zu können. In unserer Untersuchung zeigten sich Adipositas (HR = 2,521; KI: 1,267-5,014; p = 0,008) und ein ACS bei Aufnahme (HR = 2,004; KI: 1,196 - 3,493; p = 0,009) als Parameter, die bei der Intervention einer ISR mit einem DEB eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit für ein MACE bilden. Bei Begutachtung der Literatur in Bezug auf diese Frage fällt auf, dass es hier keinen eindeutigen Prädiktor gibt. So kommen zwei Studien zu dem Schluss, dass ein MACE im ersten Jahr nach Intervention mit einem DEB mit größerer Wahrscheinlichkeit in einer frühen (Stentimplantation < 12 Monate her) als in einer späteren ISR (> 12 Monate) auftritt [42, 44]. Als weiterer Risikofaktor findet sich in

zwei anderen Studien die Anzahl der Stentschichten (HR = 1,94; p = 0,028) (HR = 3,17; KI: 1,75 - 5,76, p < 0,01) [52, 85]. Beide belegen, dass das Risiko für ein MACE bzw. eine TLR bei einer ISR in einem Gefäß mit mehr als zwei Stentschichten höher ist [52, 85]. Als weitere Prädiktoren für das Auftreten von einem MACE finden sich in Studien nicht fokale Restenosen (HR = 2,31; p = 0,005), RCA-Ostium-Stenosen (HR = 7,24; p < 0,0001), Diabetes mellitus (HR = 1,96; p = 0,021), MLD nach Intervention < 2,5 mm (HR = 2,05; p = 0,043), Hämodialyse, Myokardinfarkte in der Vorgeschichte und Index PCI in der LAD [17, 52, 85]. In einer Metaanalyse, die sechs Studien miteinschließt, werden lange Läsionen (OR = 1,58; KI: 1,10-2,26; p = 0,012 für 5 mm zusätzliche Länge) und kleine Gefäße (OR = 1,42; KI: 1,12-1,79; p = 0,003 für 0,5 mm Durchmesser mehr) als Prädiktoren ermittelt [20]. Unsere Ergebnisse erweitern die bisher publizierten Risikofaktoren um den Risikofaktor Adipositas. Da Adipositas ein anerkannter kardiovaskulärer Risikofaktor ist, erscheint dies sehr plausibel.

In Zusammenschau sind die Ergebnisse nach der Behandlung von ISR mit einem DEB akzeptabel und in der Spannbreite bisher publizierter Resultate. Zwar kommen neuere publizierte Studien und Metaanalysen zu dem Schluss, dass EES bei ISR insbesondere in Bezug auf angiografische, aber auch mit Sicht auf die klinischen Endpunkte die effektivste Therapieoption sind [73]. Dabei muss allerdings bedacht werden, dass DEB die Möglichkeit bieten ein antiproliferatives und antiinflammatorisches Medikament freizusetzten, ohne dabei eine zusätzliche Stentschicht im Gefäß zu hinterlassen [13]. Dies könnte insbesondere bei der ersten Restenose eines Gefäßes von Vorteil sein, da auf diese Art die Implantation mehrere Stentschichten vermieden werden kann und gerade dies ein zusätzlicher Risikofaktor für Restenosen, schlechtere klinische Ergebnisse und damit die Progression der KHK ist [52, 85]. Ob die Verwendung von DES bei mehreren Stentschichten zu besseren klinischen Ergebnissen führt, ist nicht bewiesen.

Gegebenenfalls kann die Verwendung von DEB bei Hochrisikopatienten von Vorteil sein. Beispielsweise gibt es Studien, die die Verwendung von DEB bei Patienten mit Diabetes mellitus näher untersucht haben. Dabei werden mit einem DEB und einem EES mindestens gleich gute angiografische und klinische Ergebnisse

erzielt [22]. Eine andere Studie belegt sogar die Überlegenheit der DEB [51]. Inwieweit sich die klinischen Ergebnisse bei anderen Hochrisikopatienten bei Verwendung von DEB oder DES in ISR unterscheiden, ist aktuell unklar. Daher wären neue Untersuchungen in Zukunft von Nutzen, um insbesondere bei diesen Patienten die Therapie optimieren zu können.

Da es sich bei unserer Untersuchung um eine retrospektive Studie handelt, kommt es zu Limitationen im Bereich der Datenerhebung durch das Fehlen mancher Patientendaten. Außerdem handelt es sich um eine geringe Fallstärke, insbesondere bei den hier geschilderten Prädiktoren (Adipositas n = 23, STEMI n = 7, NSTEMI n = 44), wodurch die statistische Aussagekraft unserer Ergebnisse eingeschränkt ist. Aufgrund der fehlenden Repräsentativität des Follow-up-Kollektives für das Gesamtkollektiv in manchen Punkten kann keine Aussage hinsichtlich möglicher Unterschiede zwischen BMS- und DES-ISR, der verschiedenen verwendeten Medikamente der DES und zu dem Einfluss der Anzahl an DEBs getroffen werden.

Zusammenfassend zeigte unsere Untersuchung bei dem vorliegenden Kollektiv eine Ereignisrate von ca. 20 % im ersten Jahr nach Intervention. Ein Großteil der Ereignisse machte die TLR aus (19,4 %). Diese Ergebnisse zeigen sich im Konsens mit anderen klinischen Studien, die darauf hinweisen, dass die Ereignisraten in DES-ISR signifikant höher sind als in BMS-ISR [4, 7, 9, 16, 67, 80]. Auffallend ist die geringe Rate an Stentthrombosen, die in dieser Untersuchung nur bei einem Patienten (0,4 %) auftrat. Weiterhin ermittelte unsere Untersuchung Adipositas und ein ACS bzw. einen Myokardinfarkt bei Aufnahme als Prädiktoren für schlechtere klinische Resultate im ersten Jahr nach Intervention mit einem DEB. Weitere Studien, die sich mit der Frage der optimalen Therapie bei Risikopatienten beschäftigen, wären in Zukunft nötig, um diesen Patienten ein optimiertes Behandlungskonzept anbieten zu können.

5 Zusammenfassung

Bei In-Stent-Restenosen (ISR) handelt es sich um Stenosen, die in zuvor bereits gestenteten Gefäßabschnitten entstehen. Sie stellen eine der häufigsten Komplikationen nach Stentimplantation dar. Abhängig von dem zuvor verwendeten Stent (Bare-Metal (BMS) oder Drug-Eluting Stent (DES)) und den Vorerkrankungen des Patienten steigt die Wahrscheinlichkeit, eine interventionsbedürftige In-Stent-Restenose zu erleiden. Therapeutisch stellen diese Stenosen häufig eine große Herausforderung dar. Neben der Möglichkeit, erneut einen Stent in das restenosierte Gefäß einzubringen, hat auch die Verwendung von Drug-Eluting Ballons (DEB) den höchsten Empfehlungsgrad (Evidenzklasse IA). Ein DEB vereint die Möglichkeit die Stenose aufzuweiten und ein antiinflammatorisch und antiproliferativ wirkendes Medikament freizusetzen, ohne erneut einen Fremdkörper zu hinterlassen. Ziel dieser Arbeit war es, retrospektiv die klinischen Resultate innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem DEB in einer ISR zu untersuchen und mögliche Prädiktoren für ein Therapieversagen im ersten Jahr nach der Intervention zu ermitteln.

Dazu wurden 312 Patienten selektiert, die von 01/2010 bis 10/2018 in der Universitätsklinik Ulm mit einem DEB in einer ISR behandelt wurden. Von diesen Patienten konnte bei 248 Patienten ein Ein-Jahres-Follow-up erhoben werden. Die Repräsentativität des Follow-up-Kollektives für das Gesamtkollektiv wurde geprüft. Die Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem SAP der Universitätsklink Ulm erhoben. Als Endpunkt wurden unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major adverse cardiovascular events, MACE) bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und einer erneut notwendigen Revaskularisierung der Zielläsion (Target lesion revasculation, TLR) gewählt. Eine Revaskularisierung konnte sowohl durch eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder als eine Bypass-Operation erfolgen. Auch das Auftreten von Stentthrombosen wurde erfasst.

Das Follow-up-Kollektiv zeigte sich bis auf wenige Ausnahmen repräsentativ für das Gesamtkollektiv. Lediglich die Variablen Stenttyp (BMS oder DES), die

Medikamentenbeschichtung der Stents und die Verwendung von mehr als einem Ballon erfüllten dieses Kriterium nicht. Das Follow-up zeigte, dass 55 Patienten (22,2 %) innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem DEB in einer ISR ein Ereignis im Sinne eines MACE erlitten. Der Großteil dieser Ereignisse wurde durch TLR gebildet (19,4 %). 15 Patienten (6,0 %) erlitten einen Myokardinfarkt und sieben Patienten (2,8 %) verstarben. Nur bei einem Patienten (0,4 %) konnte eine Stentthrombose nachgewiesen werden. In der Cox-Regressionsanalyse waren Adipositas (Hazard Ratio 2,5; Konfidenzintervall 1,3-5,0; p = 0,008) und die klinische Präsentation mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS) (Hazard Ratio 2,0; Konfidenzintervall 1,2-3,5; p = 0,009) Prädiktoren für das Auftreten eines MACE innerhalb des ersten Jahres nach Intervention. Es zeigte sich, dass ein adipöser Patient ein 2,5-fach erhöhtes Risiko hat, innerhalb eines Jahres ein erneutes Ereignis zu erleiden im Vergleich zu Normalgewichtigen (Hazard Ratio 2,5; Konfidenzintervall 1,3-5,0; p = 0,008). Bei Differenzierung des ACS in seine Anteile zeigte sich in der Cox-Regressionsanalyse auch ein Myokardinfarkt als Prädiktor für ein MACE. Dabei erhöhte sich das Risiko für das Auftreten eines Ereignisses in den ersten zwölf Monaten nach Intervention mit einem DEB von Patienten mit einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) um das 2,5-fache (Hazard Ratio 2,4; Konfidenzintervall 1,4-4,3; p = 0,002) und bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) sogar um mehr als das 3-fach (Hazard Ratio 3,3; Konfidenzintervall 1,2-9,1; p = 0,022).

Limitierend ist bei unserer Untersuchung die geringe Fallzahl, insbesondere bei den ermittelten Prädiktoren (Adipositas n = 23, STEMI n = 7, NSTEMI n = 44). Das ungefähr ein Fünftel des Patientenkollektives, das hauptsächlich aus DES-ISR besteht, innerhalb des ersten Jahres nach Intervention ein erneutes Ereignis im Sinne eines MACE erleidet, weist auf die Schwierigkeit und Komplexität der Behandlung einer ISR, insbesondere der DES-ISR, hin. Größer angelegte Studien zur Untersuchung der Prädiktoren wären wünschenswert, um bei jedem Patienten, insbesondere auch bei Hochrisikopatienten, das Risiko individuell beurteilen und eine dementsprechend geeignete Therapieform wählen zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Abizaid A: Sirolimus-eluting coronary stents: a review. Vascular health and risk management, 3: 191-201(2007)

2. Alfonso F, Byrne R, Rivero F, Kastrati A: Current Treatment of In-Stent Restenosis. Journal of the American College of Cardiology, 63: 2659-2673(2014)

3. Alfonso F: Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis: The New Pilgrimage: Quo Vadis? Journal of the American College of Cardiology, 55: 2717-2720(2010)

4. Alfonso F, Pérez-Vizcayno M J, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Mínguez J, Sabaté M, Zueco J, Melgares R, Hernández R, Moreno R, Domínguez A, Sanchís J, Moris C, Moreu J, Cequier A, Romaguera R, Rivero F, Cuesta J, Gonzalo N, Jiménez-Quevedo P, Cárdenas A, Fernández C: Usefulness of Drug-Eluting Balloons for Bare-Metal and Drug-Eluting In-Stent Restenosis (From the RIBS IV and V Randomized Trials). The American Journal of Cardiology, 119: 983-990(2016)

5. Alfonso F, García J, Pérez-Vizcayno M, Hernando L, Hernandez R, Escaned J, Jiménez-Quevedo P, Bañuelos C, Macaya C: New Stent Implantation for Recurrences After Stenting for In-Stent Restenosis: Implications of a Third Metal Layer in Human Coronary Arteries. Journal of the American College of Cardiology, 54: 1036-1038(2009)

6. Alfonso F, García P, Fleites H, Pimentel G, Sabaté M, Hernández R, Escaned J, Bañuelos C, Pérez-Vizcayno M J, Moreno R, Macaya C: Repeat stenting for the prevention of the early lumen loss phenomenon in patients with in-stent restenosis. American Heart Journal, 149: 335.e1-335.e8(2005)

7. Alfonso F, Pérez-Vizcayno M J, Cárdenas A, García del Blanco B, García-Touchard A, López-Minguéz J R, Benedicto A, Masotti M, Zueco J, Iñiguez A, Velázquez M, Moreno R, Mainar V, Domínguez A, Pomar F, Melgares R, Rivero F, Jiménez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernández C, Macaya C: 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. Journal of the American College of Cardiology, 66: 23-33(2015)

8. Alfonso F, Pérez-Vizcayno M J, Cárdenas A, García Del Blanco B, Seidelberger B, Iñiguez A, Gómez-Recio M, Masotti M, Velázquez M T, Sanchís J, García-Touchard A, Zueco J, Bethencourt A, Melgares R, Cequier A, Dominguez A, Mainar V, López-Mínguez J R, Moreu J, Martí V, Moreno R, Jiménez-Quevedo P, Gonzalo N, Fernández C, Macaya C: 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). Journal of the American College of Cardiology, 63: 1378-1386(2014)

9. Alfonso F, Pérez-Vizcayno M J, García Del Blanco B, Otaegui I, Masotti M, Zueco J, Veláquez M, Sanchís J, García-Touchard A, Lázaro-García R, Moreu J, Bethencourt A, Cuesta J, Rivero F, Cárdenas A, Gonzalo N, Jiménez-Quevedo P, Fernández C: Long-Term Results of Everolimus-Eluting Stents Versus Drug-Eluting Balloons in Patients With Bare-Metal In-Stent Restenosis: 3-Year Follow-Up of the RIBS V Clinical Trial. JACC. Cardiovascular Interventions, 9: 1246-1255(2016)

10. Alfonso F, Sandoval J, Nolte C: Calcified In-Stent Restenosis: A Rare Cause of Dilation Failure Requiring Rotational Atherectomy. Circulation: Cardiovascular Interventions, 5: e1-e2(2012)

11. Aune E, Røislien J, Mathisen M, Thelle D S, Otterstad J E: The smoker's paradox in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. BMC medicine, 9: 97(2011)

12. Axel D I, Kunert W, Goeggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Kutter A, Wild D H, Brehm B R, Riessen R, Koeveker G, Karsch K R: Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. Circulation 96: 636–645(1997)

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

14. Balakrishnan B, Tzafriri A R, Seifert P, Groothuis A, Rogers C, Edelman E R: Strut Position, Blood Flow, and Drug Deposition: Implications for Single and Overlapping Drug-Eluting Stents. Circulation, 111: 2958-2965(2005)

15. Bukka M, Rednam P J, Sinha M: Drug-eluting balloon: design, technology and clinical aspects. Biomedical materials (Bristol), 13: 032001(2018)

16. Byrne R, Neumann F, Mehilli J, Pinieck S, Wolff B, Tiroch K, Schulz S, Fusaro M, Ott I, Ibrahim T, Hausleiter J, Valina C, Pache J, Laugwitz K, Massberg S, Kastrati A: 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)

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

balloons: Results from a multicenter registry. Revista portuguesa de cardiologia, 32: 361-369(2013)

18. Camenzind E, Steg G, Wijns W: Stent Thrombosis Late After Implantation of First-Generation Drug-Eluting Stents. Circulation, 115: 1440-1455(2007)

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

20. Cassese S, Xu B, Habara S, Rittger H, Byrne R A, Waliszewski M, Pérez-Vizcayno M J, Gao R, Kastrati A, Alfonso F: Incidence and predictors of reCurrent restenosis after drug-coated balloon Angioplasty for Restenosis of a drUg-eluting Stent: The ICARUS Cooperation. Revista española de cardiología (English ed.), 71: 620-627(2017)

21. Chen M S, John J M, Chew D P, Lee D S, Ellis S G, Bhatt D L: Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. American Heart Journal, 151: 1260-1264(2006)

22. Claessen B E, Henriques J P S, Venik J, Boerlage-van Dijk K, van der Schaaf R J, Meuwissen M, van Royen N, Gosselink A T M, van Wely M H, Dirkali A, Arkenbout E K, Piek J J, Baan J: Paclitaxel-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with diabetes mellitus and in-stent restenosis: Insights from the randomized DARE trial. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 93: 216-221(2019)

23. Colombo A, Giannini F, Briguori C: Should We Still Have Bare-Metal Stents Available in Our Catheterization Laboratory? Journal of the American College of Cardiology, 70: 607-619(2017)

24. Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Martini G, Gaglione A, Goldberg S L, Tobis J M: Intracoronary Stenting Without Anticoagulation Accomplished With Intravascular Ultrasound Guidance. Circulation, 91: 1676-1688(1995)

25. Cortese B, Di Palma G, Guimaraes M G, Piraino D, Orrego P S, Buccheri D, Rivero F, Perotto A, Zambelli G, Alfonso F: Drug-Coated Balloon Versus Drug-Eluting Stent for Small Coronary Vessel Disease. JACC. Cardiovascular Interventions, 13: 2840-2849(2020)

26. Coutinho Cruz M, Ilhão Moreira R, Abreu A, Timóteo A T, Sá Carvalho R, Ferreira L, Cruz Ferreira R: The smoker's paradox in acute coronary syndrome: Is it real? Revista portuguesa de cardiologia, 37: 847-855(2018)

27. Cutlip D E, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen D J, van Es G, Gabriel Steg P, Morel M, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff M

W, Serruys P W, on behalf of Academic Research Consortium: Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. Circulation, 115: 2344-2351(2007)

28. Dangas G D, Claessen B E, Caixeta A, Sanidas E A, Mintz G S, Mehran R: In-Stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era. Journal of the American College of Cardiology, 56: 1897-1907(2010)

29. Dangas G, Fuster V: Management of restenosis after coronary intervention. American Heart Journal, 132: 428-436(1996)

30. Elosua R, Vega G, Rohlfs I, Aldasoro E, Navarro C, Cabades A, Demissie S, Segura A, Fiol M, Concepció N Moreno-Iribas, Echanove I, Tormo M J, María Arteagoitia J, Sala J, Marrugat J: Original Scientific Paper Smoking and myocardial infarction case-fatality: hospital and population approach. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, 14: 561-567(2007)

31. Fischman D L, Leon M B, Baim D S, Schatz R A, Savage M P, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Clean M, Heuser R, Almond D, Teirstein P S, Fish R D, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S: A Randomized Comparison of Coronary Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease. New England Journal of Medicine, 331: 496-501(1994)

32. Garcia-Garcia H, McFadden E, Farb A, Mehran R, Stone G, Spertus J, Onuma Y, Morel M, van Es G, Zuckerman B, Fearon W, Taggart D, Kappetein A, Krucoff M, Vranckx P, Windecker S, Cutlip D, Serruys P: Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. Circulation, 137: 2635-2650(2018)

33. Grüntzig A R, Senning Å, Siegenthaler W E: Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis. New England Journal of Medicine, 301: 61-68(1979)

34. Her A Y, Shin E S: Current Management of In-Stent Restenosis. Korean Circulation Journal, 48: 337-349(2018)

35. Iqbal J, Gunn J, Serruys P W: Coronary stents: historical development, current status and future directions. British Medical Bulletin, 106: 193-211(2012)

36. Jeger R V, Farah A, Ohlow M, Mangner N, Moebius-Winkler S, Leibundgut G, Weilenmann D, Woehrle J, Richter S, Schreiber M, Mahfoud F, Linke A, Stephan F, Mueller C, Rickenbacher P, Coslovsky M, Gilgen N, Osswald S, Kaiser C, Scheller B: Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. Lancet, 392: 849-856(2018)

37. Kang S, Mintz G S, Akasaka T, Park D, Lee J, Kim W, Lee S, Kim Y, Whan Lee C, Park S, Park S: Optical Coherence Tomographic Analysis of In-Stent

Neoatherosclerosis After Drug–Eluting Stent Implantation. Circulation, 123: 2954-2963(2011)

38. Kastrati A, Joner M, Kufner S: What Treatment Should We Dare in Patients With In-Stent Restenosis? JACC. Cardiovascular Interventions, 11: 284-286(2018)

39. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Ulm K, Schühlen H, Seyfarth M, Schmitt C, Blasini R, Neumann F, Schömig A: Restenosis after coronary placement of various stent types. The American Journal of Cardiology, 87: 34-39(2001)

40. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann F: Predictive Factors of Restenosis After Coronary Stent Placement. Journal of the American College of Cardiology, 30: 1428-1436(1997)

41. Kern M J: Persistent Endothelial Dysfunction After Drug-Eluting Stents: Another Continuing Cost of Reducing Restenosis. JACC. Cardiovascular Interventions, 1: 72-73(2008)

42. Koch T, Cassese S, Xhepa E, Mayer K, Tölg R, Hoppmann P, Laugwitz K, Byrne R A, Kastrati A, Kufner S: Efficacy of drug-coated balloon angioplasty in early versus late occurring drug-eluting stent restenosis: A pooled analysis from the randomized ISAR DESIRE 3 and DESIRE 4 trials. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 96: 1008-1015(2019)

43. Kukreja N, Onuma Y, Daemen J, Serruys P W: The future of drug-eluting stents. Pharmacological Research, 57: 171-180(2008)

44. Lee J, Jung H W, Kim J, Hong S, Ahn C, Kim B, Ko Y, Choi D, Hong M, Jang Y: Different Neointimal Pattern in Early vs. Late In-Stent Restenosis and Clinical Outcomes After Drug-Coated Balloon Angioplasty — An Optical Coherence Tomography Study. Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society, 82: 2745-2752(2018)

45. Li J, Kim S, Blenis J: Rapamycin: One Drug, Many Effects. Cell metabolism, 19: 373-379(2014)

46. Magalhaes M, Minha S, Chen F, Torguson R, Omar A, Loh J, Escarcega R, Lipinski M, Baker N, Kitabata H, Ota H, Suddath W, Satler L, Pichard A, Waksman R: Clinical Presentation and Outcomes of Coronary In-Stent Restenosis Across 3-Stent Generations. Circulation: Cardiovascular Interventions, 7: 768-776(2014)

47. Marx S O, Marks A R: Bench to Bedside: The Development of Rapamycin and Its Application to Stent Restenosis. Circulation, 104: 852-855(2020)

48. Mauri L, Silbaugh T S, Wolf R E, Zelevinsky K, Lovett A, Zhou Z, Resnic F S, Normand S T: Long-Term Clinical Outcomes After Drug-Eluting and Bare-Metal Stenting in Massachusetts. Circulation, 118: 1817-1827(2008)

49. Mehran R, Dangas G, Abizaid A S, Mintz G S, Lansky A J, Satler L F, Pichard A D, Kent K M, Stone G W, Leon M B: Angiographic Patterns of In-Stent Restenosis. Circulation, 100: 1872-1878(1999)

50. Meneguz-Moreno R A, Ribamar Costa J, Abizaid A: Drug-Coated Balloons: Hope or Hot Air: Update on the Role of Coronary DCB. Current Cardiology Reports, 20: 1-7(2018)

51. Minacapelli A, Piraino D, Buccheri D, Cortese B: Drug-coated balloons for the treatment of in-stent restenosis in diabetic patients: A review of currently available scientific data. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 92: E20-E27 (2017)

52. Mori S, Ito Y, Kishida T, Fukagawa T, Shirai S, Makino K, Honda Y, Tsutsumi M, Sakamoto Y, Kobayashi N, Araki M, Yamawaki M, Hirano K: Predictors of Target Lesion Revascularization after Drug-Coated Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis. Journal of the American College of Cardiology, 73: 1116(2019)

53. Morice M, Serruys P W, Sousa J E, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, RAVEL Study Group: A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. The New England Journal of Medicine, 346: 1773-1780(2002)

54. Moses J W, Leon M B, Popma J J, Fitzgerald P J, Holmes D R, O'Shaughnessy C, Caputo R P, Kereiakes D J, Williams D O, Teirstein P S, Jaeger J L, Kuntz R E: Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. The New England Journal of Medicine, 349: 1315-1323(2003)

55. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani S K, Ladich E, Kolodgie F D, Finn A V, Virmani R: The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. Journal of the American College of Cardiology, 57: 1314-1322(2011)

56. Nebeker J R, Virmani R, Bennett C L, Hoffman J M, Samore M H, Alvarez J, Davidson C J, McKoy J M, Raisch D W, Whisenant B K, Yarnold P R, Belknap S M, West D P, Gage J E, Morse R E, Gligoric G, Davidson L, Feldman M D: Hypersensitivity Cases Associated With Drug-Eluting Coronary Stents. Journal of the American College of Cardiology, 47: 175-181(2006)

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

58. Neumann F, Byrne R, Gawaz M, Hoffmeister H, Schäfer A, Trenk D, Massberg S: Kommentar zu der Leitlinienaktualisierung (2017) der ESC zur dualen

antithrombozytären Therapie (DAPT) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Kardiologe, 12: 250-261(2018)

59. Nicolais C, Lakhter V, Virk H, Sardar P, Bavishi C, O'Murchu B, Chatterjee S: Therapeutic Options for In-Stent Restenosis. Current Cardiology Reports, 20: 1-8(2018)

60. Nishiyama N, Komatsu T, Kuroyanagi T, Fujikake A, Komatsu S, Nakamura H, Yamada K, Nakahara S, Kobayashi S, Taguchi I: Clinical value of drug-coated balloon angioplasty for de novo lesions in patients with coronary artery disease. International Journal of Cardiology, 222: 113-118(2016)

61. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann F, Sattelberger U, Schmitt C, Müller M, Dirschinger J, Schömig A: Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. Journal of the American College of Cardiology, 41: 1283-1288(2003)

62. Paramasivam G, Devasia T, Ubaid S, Shetty A, Nayak K, Pai U, Rao M S: In-stent restenosis of drug-eluting stents: clinical presentation and outcomes in a real-world scenario. Egyptian Heart Journal, 71: 1-10(2019)

63. Planer D, Smits P C, Kereiakes D J, Kedhi E, Fahy M, Xu K, Serruys P W, Stone G W: Comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with acute and stable coronary syndromes: pooled results from the SPIRIT (A Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) and COMPARE (A Trial of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) Trials. JACC. Cardiovascular interventions, 4: 1104-1115(2011)

64. Poon M, Marx S O, Gallo R, Badimon J J, Taubman M B, Marks A R: Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. The Journal of Clinical Investigation, 98: 2277-2283(1996)

65. Richelsen R, Overvad T, Jensen S: Drug-Eluting Balloons in the Treatment of Coronary De Novo Lesions: A Comprehensive Review. Cardiology and Therapy, 5: 133-160(2016)

66. Sanz Sánchez J, Chiarito M, Cortese B, Moretti A, Pagnotta P, Reimers B, Stefanini G G, Ferrante G: Drug-Coated balloons vs drug-eluting stents for the treatment of small coronary artery disease: A meta-analysis of randomized trials. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 98: 66-75(2021)

67. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Bohm M, Speck U: Treatment of Coronary In-Stent Restenosis with a Paclitaxel-Coated Balloon Catheter. The New England Journal of Medicine, 355: 2113-2124(2006)

68. Sehgal S N: Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. Transplantation Proceedings, 35: 7-14(2003)

69. Serruys P W, Kutryk M J B, Ong A T L: Coronary-Artery Stents. New England Journal of Medicine, 354: 483-495(2006)

70. Serruys P W, Strauss B H, Beate K J, Bertrand M E, Puel J, Rickards A, Meier B, Goy J, Vogt P, Kappenberger L, Sigward U: Angiographic Follow-Up after Placement of Self-Expanding Coronary-Artery Stent. New England Journal of Medicine, 324: 13-17(1991)

71. Serruys P, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigward U, Colombo A, Goy J J, Van den Heuvel P, Delcan J, Morel M: A Comparison of Balloon Expandable Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease. New England Journal of Medicine, 331: 489-495(1994)

72. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L: Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty. New England Journal of Medicine, 316: 701-706(1987)

73. Siontis G C M, MD, Stefanini G G, MD, Mavridis D, PhD, Siontis K C, MD, Alfonso F, MD, Pérez-Vizcayno M J, MD, Byrne R A, PhD, Kastrati A, Prof, Meier B, Prof, Salanti G, PhD, Jüni P, Prof, Windecker S, Prof: Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. Lancet, 386: 655-664(2015)

74. Solinas E, Dangas G, Kirtane A J, Lansky A J, Franklin-Bond T, Boland P, Syros G, Kim Y, Gupta A, Mintz G, Fahy M, Collins M, Kodali S, Stone G W, Moses J W, Leon M B, Mehran R: Angiographic Patterns of Drug-Eluting Stent Restenosis and One-Year Outcomes After Treatment With Repeated Percutaneous Coronary Intervention. American Journal of Cardiology, 102: 311-315(2008)

75. Statistisches Bundesamt: Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 und nach Geschlecht für 2019. Nov 30, 2020-last update. Available: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/gestorbene_anzahl.html [Okt 17, 2021]

76. Statistisches Bundesamt: Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2019. Nov 30, 2020-last update. Available: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html [Okt 17, 2021]

77. Stone G W, Ellis S G, Cox D A: A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. ACC Current Journal Review, 13: 49(2004)

78. Taniwaki M, MD, Stefanini G G, MD, Silber, Sigmund, MD, PhD, Richardt G, MD, Vranckx P, MD, Serruys, Patrick W., MD, PhD, Buszman P E, MD, Kelbaek H, MD, Windecker S, MD: 4-Year Clinical Outcomes and Predictors of Repeat Revascularization in Patients Treated With New-Generation Drug-Eluting Stents. Journal of the American College of Cardiology, 63: 1617-1625(2014)

79. Tomberli B, Mattesini A, Baldereschi G I, Di Mario C: A Brief History of Coronary Artery Stents. Spanish Journal of Cardiology (Revista Española de Cardiología, English Edition), 71: 312-319(2017)

80. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner G S, Antoni D, Kleber F X, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B: Paclitaxel-Coated Balloon Catheter Versus Paclitaxel-Coated Stent for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis. Circulation, 119: 2986-2994(2009)

81. van Domburg R T, Foley D P, de Jaegere P P T, de Feyter P, van den Brand M, van der Giessen W, Hamburger J, Serruys P W: Long term outcome after coronary stent implantation: a 10 year single centre experience of 1000 patients. Heart, 82 (supplement II): II27-II34(1999)

82. Weintraub W S: The Pathophysiology and Burden of Restenosis. The American Journal of Cardiology, 100: 3-9(2007)

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

84. Wöhrle J, MD, Zadura M, MD, Möbius-Winkler S, MD, Leschke M, MD, Opitz C, MD, Ahmed W, MD, Barragan P, MD, Simon J, MD, Cassel G, MD, Scheller B, MD: SeQuent Please World Wide Registry. Journal of the American College of Cardiology, 60: 1733-1738(2012)

85. Yabushita H, Kawamoto H, Fujino Y, Tahara S, Horikoshi T, Tada M, Amano T, Onishi H, Nakajima A, Warisawa T, Watanabe Y, Yoshizaki T, Mitomo S, Sato T, Naganuma T, Ishiguro H, Kurita N, Nakamura S, Hozawa K, Nakamura S: Clinical Outcomes of Drug-Eluting Balloon for In-Stent Restenosis Based on the Number of Metallic Layers: The New Tokyo Registry. Circulation. Cardiovascular interventions, 11: e005935(2018)

86. Yu X, Wang X, Ji F, Zhang W, Yang C, Xu F, Wang F: A Non-inferiority, Randomized Clinical Trial Comparing Paclitaxel-Coated Balloon Versus New-

Generation Drug-Eluting Stents on Angiographic Outcomes for Coronary De Novo Lesions. Cardiovascular Drugs and Therapy, 36: 655-664(2022)

7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aufbau der untersuchten Drug Eluting Stents 6
Tabelle 2: Einteilung der In-Stent-Restenosen nach Mehran 7
Tabelle 3: Klinische Definition einer In-Stent-Restenose 8
Tabelle 4: Aufbau der untersuchten Drug Eluting Ballons 14
Tabelle 5: Vergleich der Basischarakteristika in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 20
Tabelle 6: Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 21
Tabelle 7: Vergleich der klinischen Symptomatik bei Aufnahme in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 22
Tabelle 8: Vergleich der betroffenen Gefäße, der Zeit bis zur Restenose und der Ejektionsfraktion in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 24
Tabelle 9: Vergleich weiterer interventioneller Faktoren in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 26
Tabelle 10: Vergleich der Stenosedaten in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 27
Tabelle 11: Vergleich der Ballondaten in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 28

Tabelle 12: Vergleich weiterer interventioneller Daten in Bezug zum Vorliegen eines Ein-Jahres-Follow-Ups nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 29
Tabelle 13: Vergleich der Basischarakteristika in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 30
Tabelle 14: Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 32
Tabelle 15: Vergleich der klinischen Symptomatik bei Aufnahme in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 33
Tabelle 16: Vergleich des betroffenen Gefäßes, der Zeit bis zum Auftreten der Restenose und der Ejektionsfraktion in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 34
Tabelle 17: Vergleich der Stentdaten in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 36
Tabelle 18: Vergleich der behandelten Stenosegrade bei Intervention in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 37
Tabelle 19: Vergleich der Ballondaten in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 38
Tabelle 20: Vergleich weiterer interventioneller Daten in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 39
Tabelle 21: Darstellung der unerwünschten klinischen Ereignisse innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 40

Tabelle 22: Überlebenswahrscheinlichkeiten in Bezug auf das Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose mittels Log-Rank-Test 45
Tabelle 23: Univariate Cox-Regressionsanalyse verschiedener Faktoren in Bezug zum Auftreten eines Ereignisses innerhalb des ersten Jahres nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in einer In-Stent-Restenose 46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkmechanismus von Rapamycin 4
Abbildung 2: Zeit des ereignisfreien Überleben von Patienten mit In-Stent-Restenose im ersten Jahr nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in Abhängigkeit von dem Risikofaktor Adipositas (Log Rank: p = 0,006), Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018 42
Abbildung 3: Zeit des ereignisfreien Überlebens von Patienten mit In-Stent-Restenose im ersten Jahr nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in Abhängigkeit von der Symptomatik eines akuten Koronarsyndroms bei Aufnahme (Log Rank: p = 0,008), Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018 42
Abbildung 4: Zeit des ereignisfreien Überlebens von Patienten mit In-Stent-Restenose im ersten Jahr nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in Abhängigkeit von der Symptomatik eines STEMI bei Aufnahme (Log Rank: p = 0,015), Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018 43
Abbildung 5: Zeit des ereignisfreien Überlebens von Patienten mit In-Stent-Restenose im ersten Jahr nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in Abhängigkeit von der Symptomatik eines NSTEMI bei Aufnahme (Log Rank: p = 0,002), Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018 43
Abbildung 6: Zeit des ereignisfreien Überlebens von Patienten mit In-Stent-Restenose im ersten Jahr nach Intervention mit einem Drug-Eluting Ballon in Abhängigkeit von dem Risikofaktor anamnestisch aktueller oder ehemaliger Nikotinkonsum (Log Rank: p = 0,107), Universitätsklinikum Ulm, 2010-2018 44

8 Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

9 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.