

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Behandlung von Koronarstenosen mittels medikamentenbeschichteter
Ballonkatheter

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Antonia Schulz

aus Dresden

Datum der Promotion: 04.09.2015

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
1.1. Abstract	3
1.2. Kurzfassung	4
2. Einleitung	5
2.1. Entwicklung von medikamentenbeschichteten Ballonkathetern	5
2.2. Paclitaxel als antiproliferative Substanz	6
2.3. Koronararterienaneurysmata	6
2.4. Bifurkationsstenosen	6
2.5. Positives vaskuläres Remodelling	7
3. Methodik	7
3.1. Behandlung mit einem DCB	7
3.1.1. Koronarintervention	7
3.1.2. Nachbehandlung	8
3.2. DCB Register	8
3.3. Bifurkationsregister	8
3.3.1. Studienpopulation	8
3.3.2. Studienendpunkte	9
3.4. Kontrollierte Studie zum positiven vaskulären Remodelling	9
3.4.1. Studiendesign	9
3.4.2. Studienendpunkte	9
3.4.3. Statistische Analyse	10
3.4.4. Quantitative Koronarangiografie	10
4. Ergebnisse	11
4.1. Inzidenz von Koronararterienaneurysmata nach DCB Intervention	11
4.2. Behandlung von de novo Bifurkationsstenosen mit alleiniger DCB Strategie	12
4.2.1. Restenoserate	13
4.2.2. MACE Rate	14
4.3. Paclitaxel induziertes positives vaskuläres Remodelling	14
4.3.1. Zunahme des Lumendiameters	15
4.3.2. MACE Rate	16
5. Diskussion	16
5.1. Schlussfolgerungen	18
5.2. Ausblick	18
6. Literaturverzeichnis	19
Anteilerklärung	23
Ausgewählte Publikationen	24
Lebenslauf	44
Publikationsliste	46
Eidesstattliche Versicherung	48
Danksagung	49

1. Zusammenfassung

1.1. Abstract

Introduction: Paclitaxel reduces neointimal hyperplasia after percutaneous coronary intervention (PCI) by inhibition of smooth muscle cell proliferation. Application via a drug-coated balloon (DCB) has been reported to have clinical benefits in in-stent-restenosis, small vessel and bifurcation lesions. Compared to drug-eluting stents the acutely applied dose of paclitaxel is considerably higher in DCB interventions and might promote additional effects (especially when avoiding a stent) like vessel enlargement or wall thinning with coronary artery aneurysm (CAA) formation. The aims were to evaluate the incidence of CAA and to quantify vessel enlargement after DCB intervention. Also while all previous bifurcation studies reported results after DCB application with stenting of the main branch, we investigated for the first time the outcome after DCB only intervention without additional stenting.

Methods: To evaluate the frequency of CAA all PCIs with DCBs between 2010 and 2011 were entered into a registry. All patients were invited for routine follow-up angiographies after 4 months and screened for CAA formation. For late lumen changes retrospective quantitative coronary angiography (QCA) was performed at 2 centres to assess the difference between in-lesion minimal lumen diameter (MLD) at routine follow-up as compared to postprocedural in-lesion MLDs. To investigate safety of DCB only treatment of bifurcation lesions a retrospective observational study was conducted including all lesions treated between January and July 2011 with a side branch ≥ 2 mm. All patients were scheduled for angiographic follow-up. Patients refusing angiography had telephone follow-up.

Results: Between 2010 and 2011 there were 380 DCB interventions with follow-up angiogram. 3 patients developed a CAA at the former PCI site (incidence of 0.8 %). QCA was done for 58 consecutive native lesions. Target lesion MLD increased significantly from 1.75 ± 0.55 mm to 1.91 ± 0.55 mm ($p < 0.001$). 71 % of patients showed luminal enlargement. Between January and July 2011 39 DCB only interventions were performed for bifurcation lesions. Follow-up angiograms were obtained in 30 out of 39 and showed restenosis in 2 distal main branches (6.7 %) and 1 side branch (3.3 %). Target lesion revascularization (TLR) was performed in 3 out of 39 patients (7.7 %).

Conclusions: PCI with DCB does not cause an unexpected high rate of CAA. Application of paclitaxel by DCB angioplasty to native coronary arteries leads to late lumen increase. Treatment of de novo bifurcation lesions with DCB only intervention is a safe therapy with low rates of restenosis and TLR.

1.2. Kurzfassung

Einleitung: Paclitaxel reduziert eine neointimale Hyperplasie nach perkutaner Koronarintervention durch Hemmung der glatten Muskelzellproliferation. Die Verabreichung des Medikaments über einen beschichteten Ballonkatheter (DCB) zeigt Vorteile bei Instentrestenosen, Stenosen in kleinen Gefäßen sowie bei Bifurkationsstenosen. Im Vergleich zu medikamentenfreisetzenden Stents ist die initiale Gewebekonzentration von Paclitaxel erheblich höher. Dies könnte zu weiteren Wirkungen wie Gefäßvergrößerung oder Gefäßwandausdünnung mit Koronararterienaneurysmabildung führen, besonders wenn auf einen Stent verzichtet wird. Ziel der Arbeit war es die Inzidenz von Koronararterienaneurysmata (CAA) nach DCB Intervention zu untersuchen und die Gefäßlumenvergrößerungen zu quantifizieren. Da alle bisherigen Studien zu Bifurkationsstenosen die DCB Applikation mit anschließender Stentimplantation erforschten, untersuchten wir erstmalig die Sicherheit der alleinigen DCB Behandlung ohne anschließendes Stenting.

Methodik: Zur Ermittlung der Häufigkeit von CAA wurden alle DCB Interventionen von 2010 und 2011 in einem Register erfasst. Alle Patienten wurden zu einer Kontrollangiografie nach 4 Monaten einbestellt und eine Aneurysmabildung überprüft. Zum Nachweis von Lumenvergrößerungen wurden retrospektiv quantitative Koronarangiografien (QCA) an 2 Zentren durchgeführt, um den Unterschied des minimalen Lumendiameters (MLD) bei der Verlaufskontrolle im Vergleich zum direkt postinterventionellen MLD zu messen. Zur Überprüfung der Sicherheit der alleinigen DCB Behandlung von Bifurkationsstenosen wurde eine retrospektive Beobachtungsstudie durchgeführt, in die alle Stenosen mit einem Seitenast ≥ 2 mm eingeschlossen wurden, die zwischen Januar und Juli 2011 behandelt wurden. Alle Patienten wurden zur Kontrollangiografie einbestellt. Patienten, die eine erneute Angiografie verweigerten, wurden telefonisch befragt.

Ergebnisse: Zwischen 2010 und 2011 gab es 380 DCB Interventionen mit verfügbarer Verlaufangiografie. Bei 3 Patienten zeigte sich ein CAA (Inzidenz 0,8 %). Die QCA wurde bei 58 konsekutiven nativen Stenosen durchgeführt. Der MLD vergrößerte sich signifikant von $1,75 \pm 0,55$ mm auf $1,91 \pm 0,55$ mm ($p < 0,001$). Bei 71 % der Patienten zeigte sich eine Lumenvergrößerung. Zwischen Januar und Juli 2011 wurden 39 alleinige DCB Behandlungen bei Bifurkationsstenosen durchgeführt. Verlaufangiografien waren für 30 der 39 Patienten verfügbar und zeigten 2 Restenosen im distalen Hauptast (6,7 %) und 1 im Seitenast (3,3 %). Eine erneute Revaskularisation (TLR) erfolgte bei 3 der 39 Patienten (7,7 %).

Schlussfolgerung: DCB Behandlungen führen nicht zu einer unerwartet hohen Rate an CAA. Die Verabreichung von Paclitaxel mittels DCB führt an nativen Koronarien zu einer späteren Lumenvergrößerung. Die Behandlung von de novo Bifurkationsstenosen mit alleiniger DCB Strategie stellt eine sichere Therapie mit niedriger Restenose- und Revaskularisationsrate dar.

2. Einleitung

2.1. Entwicklung von medikamentenbeschichteten Ballonkathetern

Seit Einführung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie 1977 durch Andreas Grüntzig¹ gibt es stets Herausforderungen in der interventionellen Kardiologie, für die neue Behandlungsstrategien entwickelt werden. Die Limitation der alleinigen Ballondilatation (plain old balloon angioplasty, POBA) von Stenosen liegt vor allem in akuten Gefäßverschlüssen aufgrund von Dissektionen und den hohen Restenoseraten von 30 – 40 %^{2,3}, die vor allem durch elastisches Recoil, negatives Remodelling und intimale Hyperplasie bedingt sind²⁻⁵.

Als Antwort auf diese Probleme wurde von Sigwart et al 1986 ein unbeschichteter Metallstent (bare metal stent, BMS) vorgestellt⁶, auf den der Palmaz-Schatz Stent folgte. Die Implantation von einem BMS nach Ballondilatation konnte die Restenoserate um ca. 10 % senken, da sowohl Recoil als auch negatives Remodelling reduziert wurden, während die Intimahyperplasie weiterhin der Hauptgrund für die Restenoserate von 20 – 30 % blieb^{2,3,7}.

Um die dafür ursächliche Proliferation der glatten Muskelzellen zu hemmen, wurden 2002 medikamentenfreisetzende Stents (drug eluting stent, DES) zugelassen, für die vor allem Sirolimus (Rapamycin) oder Paclitaxel verwendet wurden. Durch die lokale Applikation der Medikamente konnte die unerwünschte Intimahyperplasie gemindert werden, wodurch die Restenoserate auf unter 10 % sowie die Revaskularisationsrate gesenkt wurden^{8,9}. Allerdings führen die Medikamente auch zu einer Hemmung der Endothelzellproliferation, so dass eine Reendothelialisierung der DES wesentlich länger dauert und damit auch eine deutlich längere duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) notwendig ist^{10,11}. Durch die verlängerte Reendothelialisierung nach DES Implantation kommt es auch zu einem erhöhten Risiko für Stentthrombosen¹¹⁻¹⁶. Da der Einsatz von DES durch die lang andauernde DTAH limitiert ist und sich DES nicht in allen Gefäßabschnitten für die Implantation eignen, wurden schließlich mit Medikamenten beschichtete Ballons (drug-coated balloon (DCB)/drug-eluting balloon (DEB)) entwickelt.

DCBs sind Ballons, welche mit einer antiproliferativ wirkenden Substanz (Paclitaxel) und je nach Typ mit verschiedenen Trägersubstanzen (Iopromid, Schellack, Harnstoff oder Butyryl-trihexylcitrat) beschichtet sind¹⁶. Nach Vordilatation durch einen herkömmlichen Ballon (POBA), erfolgt eine Nachbehandlung mit dem DCB, um lokal das Medikament zu applizieren und so die neointimale Hyperplasie zu reduzieren, ohne dabei einen Fremdkörper zurückzulassen. DCBs haben erwiesenermaßen klinischen Nutzen bei der Behandlung von In-stentrestenosen (ISR) nach BMS oder DES Implantation¹⁷⁻²³ und zeigen ebenfalls vielversprechende Ergebnisse beim Einsatz in kleinen Gefäßen²⁴⁻²⁶ sowie erste positive Ergebnisse bei Bifurkationsstenosen²⁷.

2.2. Paclitaxel als antiproliferative Substanz

Alle neueren DCBs verwenden als antiproliferative Substanz Paclitaxel in Kombination mit verschiedenen Trägersubstanzen¹⁶. Paclitaxel kann dabei als hydrophober Stoff leicht in die Gefäßwand eindringen und dort über Modulation der Mikrotubuli und Ausschüttung proapoptotischer Faktoren die Proliferation glatter Muskelzellen inhibieren²⁸⁻³⁰. Bei der Verabreichung von Paclitaxel via Ballon kommt es innerhalb der ersten Minuten zu wesentlich höheren Gewebekonzentrationen von über 300 µg/g Gewebe im Vergleich zu DES mit $3,2 \pm 1,8$ µg/g Gewebe^{28,31,32}.

Es stellt sich daher die Frage, ob es durch die deutlich höheren Gewebekonzentrationen auch verstärkt zu unerwünschten Nebenwirkungen aufgrund der Apoptoseinduktion kommen kann, zum Beispiel zu Gefäßwandausdünnung mit Aneurysmabildung. Daher wurde in der ersten Publikation die Inzidenz von Koronararterienaneurysmata nach DCB Intervention untersucht²⁸.

2.3. Koronararterienaneurysmata

Ein Koronararterienaneurysma ist definiert als Erweiterung des Gefäßdiameters um mindestens 50 % im Vergleich zum unveränderten Segment³³⁻³⁵. Koronararterienaneurysmata treten nach PTCA in 3,9 % und nach DES in 0,6 – 1,9 % auf^{36,37}.

2.4. Bifurkationsstenosen

Die Behandlung von koronaren Bifurkationsstenosen ist mit höheren Komplikations- und Restenoseraten assoziiert³⁸. Sie stellen mit einem Anteil von ca. 15 – 20 %³⁸ aller perkutan behandelten Läsionen einen besonderen Schwerpunkt in der Forschung nach neuen Behandlungsstrategien dar. Zur Beschreibung der Stenose Lokalisation wird heute vor allem die Medina Klassifikation verwendet. Diese besteht aus drei Zahlenstellen, von denen die erste für den proximalen Hauptast (main branch, MB), die zweite für den distalen Hauptast und die dritte für den Seitenast (side branch, SB) steht³⁹. Je nach Beteiligung des entsprechenden Abschnitts wird ein binärer Wert 0 (ohne Beteiligung) oder 1 (mit Beteiligung) vergeben³⁹. Medina 0,0,1 gibt also eine Stenosierung des Seitenastes bei nicht-stenosierte proximalen und distalen Hauptast an.

Auch nach der Einführung von DES stellten Bifurkationsstenosen weiter ein Problem dar, da es vor allem im Bereich des Seitenastes zu Restenosen kam⁴⁰⁻⁴². Nach Einführung der medikamentenbeschichteten Ballons stellten Bifurkationen eine mögliche Behandlungsindikation dar, da es bei Anwendung von DCBs im Hauptast nicht zu einer Verlagerung der Carina kommt, was nach Stentimplantation eine häufige Ursache für eine Einengung des Seitenastes ist⁴³⁻⁴⁵. Mögliche Vorteile einer DCB Behandlung von Bifurkationsstenosen könnten daher eine Reduktion der Restenoserate, ein Erhalt der Flussverteilung im Bereich der Carina, ein niedrigeres Thrombose-

risiko durch die Vermeidung von verbleibendem Fremdmaterial und eine kürzere DTAH im Vergleich zu DES sein⁴⁶.

Diese Überlegungen waren die Grundlage für die zweite Publikation, welche sich mit der Therapie von Bifurkationsstenosen mit DCBs beschäftigt⁴⁶. Die wenigen zuvor veröffentlichten Arbeiten zu diesem Thema untersuchten die sequentielle Applikation eines DCBs in Haupt- und Seitenast mit anschließendem Stenting des Hauptastes mit einem BMS²⁷. Ein kompletter Verzicht auf Stents könnte jedoch zum Beispiel durch bessere Flusseigenschaften an der Carina zu weiteren positiven Effekten führen. Eine der Bifurkationsstudien hatte gezeigt, dass der späte Lumenverlust in den Seitenästen geringer war als in den Hauptästen, was möglicherweise auch durch die deutlich seltener eingesetzten Stents im Seitenast bedingt war²⁷. Die zweite Publikation untersuchte daher erstmals die Behandlung von Bifurkationsstenosen mit DCB Applikation ohne anschließende Stentimplantation.

2.5. Positives vaskuläres Remodelling

Nachdem im Rahmen von Routineverlaufskontrollen bei einigen Patienten nach DCB Anwendung eine Zunahme des Gefäßdiameters beobachtet wurde⁴⁷, folgte in einem dritten Schritt die systematische Untersuchung dieses Phänomens⁴⁸. Erste Hinweise auf einen positiven vaskulären Umbau mit Gefäßlumenzunahme nach Applikation von Paclitaxel gab es bereits bei Untersuchungen im Schweinemodell^{49,50}.

3. Methodik

3.1. Behandlung mit einem DCB

3.1.1. Koronarintervention

Indikationen für die DCB Behandlung waren vor allem In-stentrestenosen, Interventionen an kleinen Koronargefäßen und Bifurkationsstenosen oder wenn aufgrund anderer Komorbiditäten eine kurze DTAH notwendig war.

Koronarläsionen wurden entsprechend den Empfehlungen der deutschen Konsensusgruppe^{51,52} mit einem DCB behandelt, wenn sich nach sorgfältiger Vorbehandlung ein zufriedenstellendes Ergebnis zeigte. Die Vordilatation erfolgte mit einem regulären oder einem Scoring-Ballonkatheter bei einem Größenverhältnis von Ballon zu Gefäß von 0,8 – 1,0 bei 14 – 16 bar. Ein zufriedenstellendes Ergebnis wurde definiert als vollständige Perfusion gemäß TIMI-III-Fluss, ohne residuale Stenose größer 30 % und ohne Dissektion größer Typ B gemäß der NHLBI Klassifikation⁵³. Bei Bifurkationsstenosen wurde keine residuale Stenose größer 30 % im Hauptgefäß und größer 75 % im Seitenast akzeptiert.

Der DCB wurde anschließend mit einem niedrigeren Druck im Vergleich zur Vordilatation appliziert bei 8 – 12 bar für 30 – 60 Sekunden. Um einen Versatz zu vermeiden, reichte der DCB beidseits 2 – 3 mm über die initiale Dilatationsstelle hinaus. Im Falle einer Typ C Dissektion oder größer nach DCB Applikation wurde ein BMS implantiert. Bei nicht zufriedenstellendem Prädilatationsergebnis oder einer initialen Dissektion größer Typ B wurde ein DES implantiert.

3.1.2. Nachbehandlung

Nach DCB Intervention wurde den Patienten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) mit ASS 100 mg pro Tag und Clopidogrel 75 mg pro Tag über 4 Wochen verschrieben. Gründe für eine längere DTAH waren eine zusätzliche Stentimplantation oder ein akuter Myokardinfarkt resp. ein akutes Koronarsyndrom. Alle Patienten mit DCB Intervention wurden zu einer Kontrollangiografie nach 4 Monaten einbestellt.

3.2. DCB Register

Die systematische Untersuchung der Häufigkeit von Koronararterienaneurysmata nach DCB Applikation erfolgte als retrospektive Beobachtungsstudie. Alle Herzkatheterinterventionen mit kodierter DCB Anwendung in den Jahren 2010 und 2011 wurden in ein krankenhausinternes DCB Register eingetragen mit dem Ziel seltene Komplikationen nach DCB Intervention zu detektieren. Hauptindikationen für die DCB Anwendung waren Restenosen nach Stentimplantation, Stenosen in kleinen Koronargefäßen und Bifurkationsstenosen, die jedoch nicht detailliert im Register erfasst wurden.

Die Kontrollangiografien 4 Monate nach Intervention wurden vom Untersucher auf Aneurysmabildung geprüft und entsprechende Befunde mit einer Gruppe von krankenhausinternen Kardiologen besprochen.

3.3. Bifurkationsregister

Um die Sicherheit und Effektivität der Anwendung von DCBs bei Bifurkationsstenosen zu überprüfen, wurde eine retrospektive deskriptive Beobachtungsstudie durchgeführt.

3.3.1. Studienpopulation

Bei der Studienpopulation handelt es sich um alle Patienten, bei denen zwischen Januar und Juli 2011 eine DCB Intervention in einem Gefäßabschnitt mit einem Seitenast ≥ 2 mm erfolgte. Alle DCB Interventionen wurden gemäß der Beschreibung unter 2.1 durchgeführt und systematisch in einem krankenhausinternen Register erfasst.

3.3.2. Studienendpunkte

Der primäre Studienendpunkt war die Major Adverse Cardiac Events (MACE) Rate innerhalb von 4 Monaten. Alle Patienten des Bifurkationsregisters, die nicht zur angiografischen Verlaufskontrolle erschienen, wurden telefonisch kontaktiert und gebeten einen Fragebogen zu beantworten. Als MACE wurden Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Koronarthrombose und erneute Revascularisation des intervenierten Segments definiert.

Der sekundäre Studienendpunkt war die Restenoserate. Da gemäß den Empfehlungen der deutschen Konsensusgruppe bei der Behandlung von Bifurkationsläsionen residuale Stenosen bis 75 % im Seitenast toleriert werden^{51,52}, wurde die Definition einer Restenose gemäß den Empfehlungen von Holmes⁵⁴ modifiziert. Als Restenose wurde eine Zunahme der post-interventionellen Stenose um mindestens 30 %, eine residuale Stenose von weniger als 50 %, die sich im Verlauf auf ≥ 70 % vergrößerte oder ein Verlust von mindestens 50 % der initialen Gefäßlumenzunahme definiert.

Es erfolgte eine unabhängige visuelle Evaluation der Angiografien durch drei Untersucher. Im Falle einer unterschiedlichen Einschätzung hinsichtlich einer potentiellen Restenose wurde die Angiografie in der Gruppe diskutiert.

3.4. Kontrollierte Studie zum positiven vaskulären Remodelling

3.4.1. Studiendesign

Für die Evaluation des positiven Remodellings wurde eine retrospektive Studie an zwei Zentren durchgeführt. Eingeschlossen wurden DCB Angioplastien bei nativen Stenosen, bei denen kein zusätzlicher Stent eingesetzt werden musste und die über eine geeignete Bildgebung in der angiografischen Verlaufskontrolle nach 4 ± 2 Monaten verfügten. Hauptstammstenosen wurden von der Studie ausgeschlossen. Es handelt sich um eine konsekutive Fallserie. Alle Interventionen wurden gemäß den Empfehlungen der deutschen Konsensusgruppe, wie unter 2.1 beschrieben, durchgeführt.

Eine post-interventionelle Zunahme des Gefäßlumens nach DCB Applikation sollte mittels quantitativer Koronarangiografie nachgewiesen werden. Dabei diente ein gesundes nicht behandeltes Koronarsegment des Patienten als Kontrolle.

3.4.2. Studienendpunkte

Als primärer Studienendpunkt galt die Zunahme des minimalen Lumendiameters im ehemaligen Stenosebereich, definiert als Differenz des minimalen Lumendiameters zwischen Endaufnahme nach der Intervention und Verlaufangiografie. Sekundärer Studienendpunkt war die Lumenzunahme in allen Segmenten (siehe Abbildung 1).

3.4.3. Statistische Analyse

In der Alternativhypothese wurde angenommen, dass ein Unterschied zwischen dem post-interventionellen minimalen Lumendiameter und dem minimalen Lumendiameter des gleichen Segments nach 4 Monaten besteht. In der Nullhypothese, dass es keinen Unterschied im minimalen Lumendiameter zwischen den zwei Zeitpunkten gibt.

Die Fallzahlkalkulation erfolgte unter Verwendung des t-Tests für verbundene Proben mit Hilfe des nQuery Advisor Version 7.0 (Statistical Solutions Ltd., Cork, Irland). Es wurde errechnet, dass eine Fallzahl von 42 benötigt wird, um mit einer Power von 80 % einen 0,20 mm Unterschied des minimalen Lumendiameters zwischen dem direkt post-interventionellen Ergebnis und der Verlaufskontrolle zu zeigen. Aufgrund des t-Tests für verbundene Proben mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 wurde eine Standardabweichung von 0,45 mm zwischen den Zeitpunkten angenommen. Die SPSS Version 20.0 (IBM, München, Deutschland) wurde für alle statistischen Analysen bei einem Signifikanzniveau von 0,05 benutzt.

3.4.4. Quantitative Koronarangiografie

Für die automatische Konturerkennung und Quantifizierung wurde das validierte CAAS II System (Pie Medical Imaging, Maastricht, Niederlande) verwendet^{55,56}. Die Analysen wurden in identischen Projektionen zu drei Zeitpunkten durchgeführt: vor der Intervention, im Anschluss an die Intervention und bei der angiografischen Verlaufskontrolle. Dabei wurden die Bildfelder wie von Herrington⁵⁷ empfohlen gewählt und die Analyse entsprechend der Leitlinie von Reiber⁵⁸ durchgeführt.

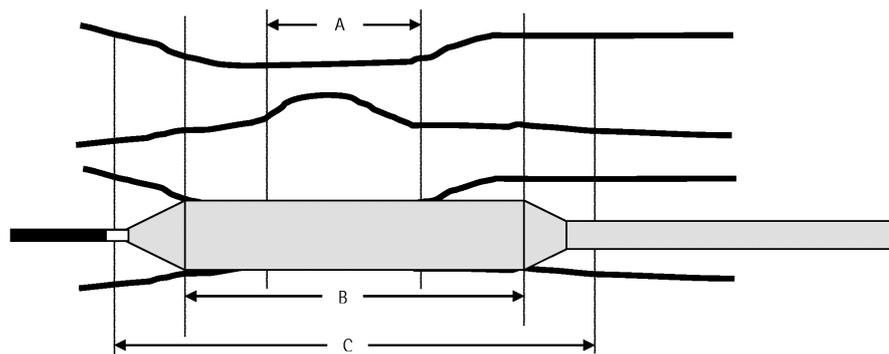


Abbildung 1: Darstellung des stenosierten Gefäßabschnittes vor (oben) und bei DCB Intervention (unten). Unterteilung der einzelnen Abschnitte in Zielläsion (A), behandeltes Segment (B), Zielsegment (C). Abbildung aus Kleber FX, Schulz A, Waliszewski M, et al. Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty. Clin Res Cardiol 2014.

Die Läsionslänge, der mittlere Lumendiameter im Bereich der Stenose und der minimale Lumendiameter wurden für das Zielgefäß kalkuliert. Dabei wurden drei Gefäßabschnitte vermessen, die in Abbildung 1 dargestellt werden: Die Zielläsion, definiert als der Bereich mit einer

Stenose >50 %, das mit dem DCB behandelte Segment und das Zielsegment, welches die angrenzenden 5 mm proximal und distal des behandelten Abschnitts einschließt.

Um andere Mechanismen wie Gefäßtonusänderungen als Ursache eines veränderten Diameters auszuschließen, wurde ein benachbartes gesundes, nicht behandeltes Koronarsegment (Referenzsegment) des gleichen Patienten als Kontrolle vermessen. Als Referenzdiameter diente der mittlere Diameter dieses Segmentes. Die quantitative Analyse des Referenzsegmentes erfolgte in derselben Bildserie wie die des Zielsegmentes. Als Restenose wurde eine Stenose >50 % im Zielsegment bei Verlaufskontrolle definiert.

4. Ergebnisse

4.1. Inzidenz von Koronararterienaneurysmata nach DCB Intervention

Kleber FX, Schulz A, Bonaventura K, Fengler A. No indication for an unexpected high rate of coronary artery aneurysms after angioplasty with drug-coated balloons. EuroIntervention 2013;9:608-12.

Zwischen 2010 und 2011 wurden 704 perkutane Koronarinterventionen mit DCBs durchgeführt. Für 380 Interventionen lag eine angiografische Verlaufskontrolle vor. Die Indikationen sowie Behandlungsstrategien werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

<i>Anzahl</i>	<i>Indikation</i>	<i>Behandlungsstrategie</i>	<i>DCB Fabrikat</i>				
380	de novo Stenose	DCB	289	SeQuent® Please In.Pact Falcon	180 94		
		DCB + BMS	21	Pantera Lux DIOR®	17 15		
		DCB + DES	2	ELUTAX® unbekannt	1 5		
		Instentrestenose	68	DCB	67	SeQuent® Please In.Pact Falcon	36 25
				DCB + BMS	1	Pantera Lux DIOR®	3 4

Tabelle 1: Indikationen, Behandlungsstrategien und verwendete DCB Produkte der insgesamt 380 Interventionen. Tabelle aus Kleber FX, Schulz A, Bonaventura K, Fengler A. No indication for an unexpected high rate of coronary artery aneurysms after angioplasty with drug-coated balloons. EuroIntervention 2013.

Bei 3 der 380 Interventionen kam es innerhalb von 4 Monaten zur Bildung eines Koronararterienaneurysmas. Dies entspricht einer Inzidenz von 0,8 %.

Die drei männlichen Patienten hatten alle eine koronare Dreifäßerkrankung und wurden aufgrund von de novo Stenosen mit einem DCB ohne zusätzlichen Stent behandelt. Die Aneurysmalänge variierte zwischen 8,4 mm und 13 mm. Das Gefäßlumen war an dieser Stelle um 58 % bis 131 % im Vergleich zum Referenzdiameter vergrößert. Die initialen Stenosen befanden sich

zweimal im medialen Abschnitt der links anterior deszendierenden Koronararterie (LAD) und einmal in einem Marginalast des Ramus circumflexus (RCX). Sie waren mit einem SeQuent[®] Please (B.Braun Melsungen AG), einem In.Pact Falcon (Medtronic Invatec) und einem DIOR[®] (Eurocor GmbH, Bonn) behandelt worden. Keiner der Patienten hatte bis zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle Beschwerden verspürt. Die Aneurysmata waren Zufallsbefunde in der routinemäßigen Verlaufsangiografie.

Bei einer retrospektiven Durchsicht der post-interventionellen Befunde zeigten sich in allen Angiografien kleine Intimadissektionen nach DCB Applikation entsprechend Typ B und C der NHLBI Klassifikation. Diese waren vom behandelnden Kardiologen nicht detektiert oder als unbedeutend eingestuft worden.

4.2. Behandlung von de novo Bifurkationsstenosen mit alleiniger DCB Strategie

Schulz A, Hauschild T, Kleber FX. Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy. Clin Res Cardiol 2014;103:451-6.

Zwischen Januar und Juli 2011 erfolgten 47 DCB Angioplastien bei Bifurkationsstenosen mit einem Seitenast ≥ 2 mm. Fast alle Interventionen konnten wie geplant mit alleiniger DCB Angioplastie ohne zusätzliches Stenting durchgeführt werden (n=42). In 5 Fällen musste ein zusätzlicher Stent eingesetzt werden aufgrund von Typ C Dissektionen nach NHLBI Klassifikation (n=3) oder elastischer über 50 prozentiger Wiederverengung (Recoil) im Hauptgefäß (n=2), woraufhin der DCB nur im Seitenast verwendet und das Hauptgefäß mit einem DES versorgt wurde. Hauptindikation für die alleinige DCB Strategie waren de novo Stenosen (n=39). Zusätzlich wurden drei Restenosen behandelt. Die detaillierte Analyse bezieht sich im Folgenden auf alle Patienten mit de novo Bifurkationsstenosen, welche mit einer alleinigen DCB Strategie ohne zusätzlichen Stent behandelt werden konnten.

Tabelle 2 fasst die klinische Charakterisierung zusammen. 33,3 % der Stenosen waren in der Hauptstamm-bifurkation lokalisiert, 28,2 % an der LAD/Diagonalast, 20,5 % an der RCX/Marginalast und 17,9 % an der Verzweigung der distalen rechten Koronararterie (RCA). Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Läsionscharakteristiken. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) wurde durchschnittlich für $6,1 \pm 5,3$ Monate verordnet. 17 Patienten erhielten eine längere DTAH über 9 bis 12 Monate aufgrund zusätzlicher Stentimplantationen und zwei Patienten eine Behandlung mit ASS und Prasugrel (10 mg/Tag) nach akutem Myokardinfarkt.

Charakteristik	Anzahl der Patienten (n=38)	Anzahl der Patienten mit Restenose oder MACE (n=4)
Alter [in Jahren]	70,7 ± 11,9	68,6 ± 11,3
Männliches Geschlecht [n (%)]	23 (60,5)	3 (75)
BMI [kg/m ²]	27,7 ± 4,4	29,7 ± 3,7
Diabetes mellitus [n (%)]	17 (44,7)	3 (75)
Arterielle Hypertonie [n (%)]	35 (92,1)	3 (75)
Dyslipidämie [n (%)]	20 (52,6)	1 (25)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]	59,8 ± 12,3	64,2 ± 6,6
Fallzahl (n=39)		
Stabile Angina pectoris [n(%)]	21 (53,8)	2 (50)
Akutes Koronarsyndrom [n (%)]	18 (46,2)	2 (50)
Instabile Angina pectoris [n (%)]	5 (12,8)	1 (25)
STEMI [n (%)]	3 (7,7)	1 (25)
NSTEMI [n (%)]	10 (25,6)	0 (0)
Eingefäßerkrankung [n (%)]	13 (33,3)	0 (0)
Zweigefäßerkrankung [n (%)]	13 (33,3)	1 (25)
Dreigefäßerkrankung [n (%)]	13 (33,3)	3 (75)

Tabelle 2: Klinische Charakterisierung der 38 Patienten mit alleiniger DCB Intervention bei de novo Bifurkationsstenose sowie die assoziierte MACE- bzw. Restenoserate in den einzelnen Subgruppen. Ein Patient wurde zweimal aufgenommen und erhielt eine DCB Behandlung in verschiedenen Gefäßen. Er repräsentiert daher zwei Fälle. BMI: Body Mass Index, STEMI: ST-Hebungsinfarkt, NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt. Tabelle aus Schulz A, Hauschild T, Kleber FX. Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy. Clin Res Cardiol 2014.

Charakteristik	Anzahl der Stenosen (n=39)	Anzahl der Patienten mit Restenose oder MACE (n=4)
Medina Klassifikation [n (%)]		
1.1.1	7 (17,9)	0 (0)
1.1.0	4 (10,3)	0 (0)
1.0.1	1 (2,6)	0 (0)
1.0.0	2 (5,1)	0 (0)
0.1.1	7 (17,9)	1 (25)
0.1.0	6 (15,4)	3 (75)
0.0.1	12 (30,8)	0 (0)
Bifurkationen [n (%)]		
LMCA/LAD/RCX	13 (33,3)	4 (100)
LAD/Diagonalast	11 (28,2)	0 (0)
RCX/Marginalast	8 (20,5)	0 (0)
RCA/RIVP/RPL	7 (17,9)	0 (0)
DCB Fabrikat [n (%)]		
SeQuent® Please	28 (60,9)	2 (50)
In.Pact Falcon	18 (39,1)	2 (50)

Tabelle 3: Charakteristiken von 39 Bifurkationsstenosen und die assoziierte MACE- und Restenoserate in den einzelnen Subgruppen. LMCA: Hauptstamm der linken Koronararterie, LAD: links anterior deszendierende Koronararterie, RCX: Ramus circumflexus, RCA: rechte Koronararterie, RIVP: Ramus interventricularis posterior, RPL: Ramus posterolateralis dexter. Tabelle aus Schulz A, Hauschild T, Kleber FX. Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy. Clin Res Cardiol 2014.

4.2.1. Restenoserate

Verlaufsangiografien waren für 30 der 39 Interventionen vorhanden. Die meisten zeigten ein gutes Ergebnis nach 4 Monaten. In drei Fällen fand sich eine Restenose entsprechend einer Rate von 10 %. Bei diesen hatte es sich im Rahmen einer sehr ausgeprägten koronaren Herzkrankheit

um Eingriffe an der Hauptstammabifurkation gehandelt. Die Restenosen entwickelten sich zweimal im distalen Hauptgefäß (6,7 %) und einmal im Seitenast (3,3 %).

4.2.2. MACE Rate

Zwei der Patienten mit Restenose erhielten im Verlauf eine Revaskularisation. Acht Patienten ohne Verlaufsangiografie konnten telefonisch kontaktiert werden. Innerhalb von 4 Monaten nach Intervention war kein Patient verstorben, es erlitt keiner einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Keiner der Patienten mit telefonischer Verlaufskontrolle hatte eine erneute Revaskularisation des Zielgefäßes aufgrund einer Restenose erhalten. Eine Patientin wurde aufgrund von zusätzlichen Stenosen mittels Bypass operiert. Ein Patient konnte nicht kontaktiert werden.

Insgesamt hatten drei der 39 Patienten eine erneute Revaskularisation erhalten, was einer MACE Rate von 7,7 % entspricht.

4.3. Paclitaxel induziertes positives vaskuläres Remodelling

Kleber FX, Schulz A, Waliszewski M et al. Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty. Clin Res Cardiol 2014. DOI 10.1007/s00392-014-0775-2.

Es wurden 58 native Koronarstenosen bei 56 konsekutiven Patienten evaluiert. Die Verlaufsangiografien waren im Schnitt $4,1 \pm 2,1$ Monate nach DCB Intervention durchgeführt worden.

<i>Charakteristik</i>	<i>Anzahl der Patienten (n=56)</i>
Alter [in Jahren]	67,4 ± 10,3
Männliches Geschlecht [n (%)]	46 (82,1)
Diabetes mellitus [n (%)]	19 (33,9)
Dyslipidämie [n (%)]	46 (82,1)
Raucher [n (%)]	37 (66,1)
Arterielle Hypertonie [n (%)]	49 (87,5)
Eingefäßerkrankung	10 (17,9)
Zweigefäßerkrankung	21 (37,5)
Dreigefäßerkrankung	25 (44,6)
<i>Anzahl der Fälle (n=58)</i>	
Behandeltes Gefäß	
RCA	12 (20,7)
RCX	21 (36,2)
LAD	25 (43,1)
Stenosecharakteristika	
Minimaler Durchmesser [mm]	0,81 ± 0,47
Länge [mm]	8,49 ± 7,54
Referenzdurchmesser [mm]	2,59 ± 0,45
Stenosegrad [%]	69,1 ± 14,0

Tabelle 4: Klinische Charakteristiken und angiografische Stenosedaten. Tabelle aus Kleber FX, Schulz A, Waliszewski M et al. Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty. Clin Res Cardiol 2014.

Ein unabhängiges Referenzgefäß war nur bei 43 von 58 Interventionen verfügbar, da die Angiografieaufnahmen auf das intervenierte Gefäß fokussiert waren und das Referenzgefäß aus derselben Szene genommen werden sollte.

25 Stenosen befanden sich in der LAD, 21 im RCX und 12 in der RCA. Es handelte sich um eher kleine Gefäße mit einem durchschnittlichen Referenzdiameter von $2,58 \pm 0,47$ mm. 44 Stenosen wurden mit einem SeQuant® Please und 14 mit einem In.Pact Falcon behandelt. Der initiale Stenosegrad lag bei durchschnittlich $69,1 \pm 14,0$ %. Eine Übersicht über die epidemiologischen Daten und Läsionscharakteristiken bietet Tabelle 4.

4.3.1. Zunahme des Lumendiameters

In Segment A vergrößerten sich der durchschnittliche minimale Lumendiameter von $1,75 \pm 0,58$ mm post-interventionell auf $1,91 \pm 0,55$ mm in der Verlaufsangiografie ($p < 0,001$) und der mittlere Lumendiameter von $2,03 \pm 0,57$ mm auf $2,20 \pm 0,56$ mm ($p < 0,001$). Auch in Segment B zeigten sich signifikante Vergrößerungen des minimalen Lumendiameters von $1,73 \pm 0,55$ mm post-interventionell auf $1,86 \pm 0,50$ mm im Verlauf ($p = 0,012$) und des mittleren Lumendiameters von $2,19 \pm 0,53$ mm auf $2,31 \pm 0,54$ mm ($p < 0,001$). Während sich in Segment C noch eine signifikante Vergrößerung des mittleren Lumendiameters von $2,25 \pm 0,51$ mm auf $2,35 \pm 0,53$ mm ($p = 0,004$) zeigte, erreichte die minimale Lumendiametervergrößerung mit $1,67 \pm 0,54$ mm auf $1,76 \pm 0,49$ mm nicht mehr das Signifikanzniveau, obwohl sich noch ein Trend zeigte ($p = 0,058$).

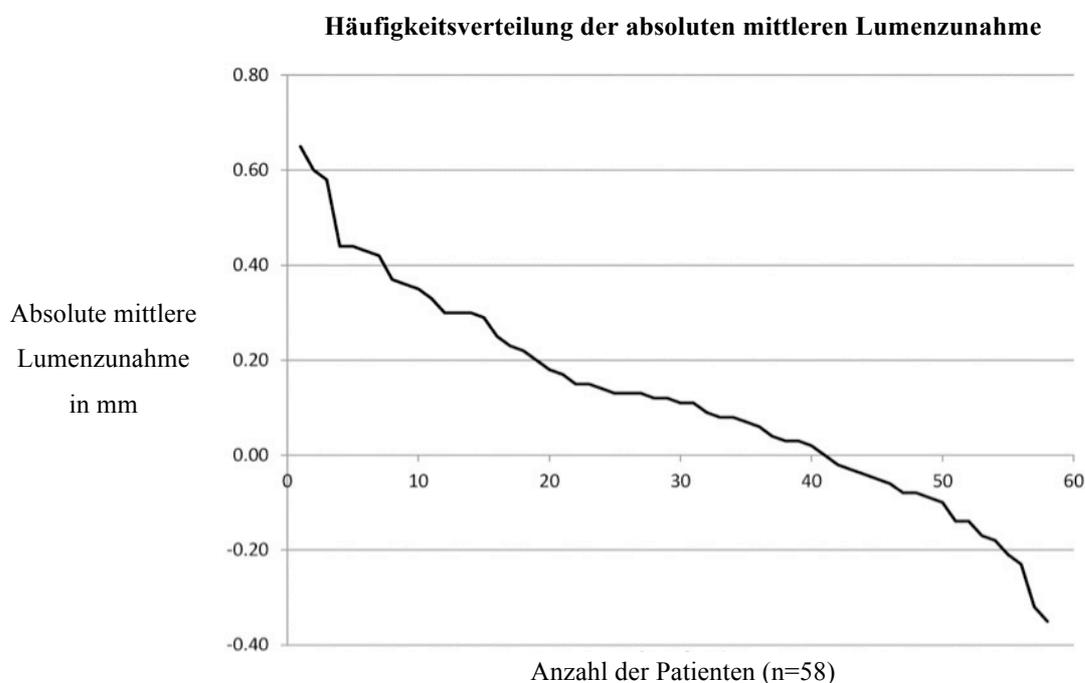


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung des absoluten mittleren Lumenwachses. *Abbildung aus Kleber FX, Schulz A, Waliszewski M et al. Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty. Clin Res Cardiol 2014.*

Die Diameter der Referenzsegmente wiesen keine signifikanten Lumenänderungen auf. Bei der Verlaufskontrolle hatten 71 % einen Lumenzuwachs, während sich bei 29 % eine Lumenabnahme fand, wie in Abbildung 2 dargestellt. Dabei war der Lumenverlust deutlich geringer ausgeprägt als der Zuwachs: 5 % der Patienten hatten einen Lumenverlust von mehr als 0,2 mm, während 33 % eine Zunahme über 0,2 mm verzeichneten. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Kontrollangiografie (vor oder nach der mittleren Beobachtungszeit), Exzentrizität, Schweregrad oder Kalzifikation der Stenose und dem Ausmaß der Lumenänderung.

4.3.2. MACE Rate

Es gab eine binäre Restenose unter den 58 behandelten Läsionen. Kein Patient erhielt eine erneute Revaskularisation. Ein Patient verstarb nach 221 Tagen an Multiorganversagen bei bereits präinterventionell bekanntem schwerem chronischem Herzversagen. Er hatte an Tag 44 nach der Intervention einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt in einem anderen Koronargefäß erlitten.

5. Diskussion

Unter 380 Verlaufsangiografien fanden sich 3 Koronararterienaneurysmata, was einer Inzidenz von 0,8 % entspricht. Die Inzidenz nach perkutaner Koronarintervention wird in der Literatur mit 0,6 – 3,9 % angegeben^{36,37}. Dabei stellen vor allem komplexe Stenosen vom Typ B und C2 sowie chronisch total verschlossene Koronargefäße Risikofaktoren für Aneurysmabildung dar³⁷. Im Vergleich zu anderen Interventionsverfahren scheinen Aneurysmata nach DCB Behandlung nicht häufiger aufzutreten.

Nach retrospektiver Analyse der Koronarangiografien der 3 Patienten, konnten bei allen kleine Dissektionen vom Typ B und Typ C ausgemacht werden. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit am Ende jeder DCB Intervention gründlich nach Dissektionen zu suchen und gegebenenfalls ab einer Dissektion von Typ C einen BMS zu implantieren entsprechend den Empfehlungen der deutschen Konsensusgruppe^{51,52}. Gleichzeitig könnte dies die relativ niedrige Inzidenz in unserer Serie im Vergleich zu Literaturangaben bei POBA (3,9 %³⁶) erklären, da hochgradige Dissektionen von einer DCB Behandlung ausgeschlossen und statt dessen ein DES eingesetzt wurde. Möglich wäre jedoch auch eine Unterschätzung der Inzidenz in unserer Serie, da alle 3 Patienten asymptomatisch waren und nur 380 Verlaufsangiografien von den 704 DCB Interventionen in diesem Zeitraum erfolgten, so dass möglicherweise nicht alle Aneurysmaformationen entdeckt wurden. Da die Verlaufsangiografien unabhängig vom Beschwerdebild durchgeführt wurden, ist eine Häufung von Aneurysmata im nicht kontrollierten Teilkollektiv jedoch nicht sehr wahrscheinlich.

Nach alleiniger DCB Behandlungsstrategie zeigte sich eine Restenoserate von 3,3 % im Seitenast (SB) und 6,7 % im Hauptast (MB) sowie eine MACE Rate von 7,7 %. Diese Ergebnisse zeigen vor allem niedrigere Thrombose- und Restenoseraten im SB als die PEPCAD V Studie bei etwas höherer MB Restenoserate. Die PEPCAD V Studie untersuchte die Behandlung von Bifurkationsstenosen mit einer sequentiellen Applikation von DCBs in MB und SB und anschließender BMS Implantation im MB und gegebenenfalls auch im SB²⁷. Sie zeigte eine Restenoserate von 3,8 % im MB und 7,7 % im SB²⁷. Es wurden 3,8 % Revaskularisationen und 7,7 % Stentthrombosen berichtet²⁷.

Damit zeigen beide Studien, dass DCBs im Vergleich zu DES bei Bifurkationsstenosen große Vorteile für die bisher immer noch recht hohe Restenoserate des SB aufweisen. Nach DES wurden Restenoseraten von 4,6 – 6,7 % im MB und 13,2 – 14,7 % im SB (CACTUS Study⁵⁹), 4,6 – 5,1 % im MB und 11,5 – 19,2 % im SB (Nordic Bifurcation Study⁶⁰), 2,5 – 3,1 % im MB und 7,9 – 15,4 % im SB (Nordic-Baltic Bifurcation Study III⁶¹) berichtet. Lediglich die British Bifurcation Coronary Study verzeichnete niedrigere Raten mit 2,8 – 4 % im MB und 2,8 – 3,6 % im SB⁶².

Die niedrige Restenoserate der alleinigen DCB Behandlungsstrategie ist vor allem interessant, da sich in der Fallserie 33,3 % der Stenosen in einer Hauptstamm-bifurkation befanden und alle Restenosen in einer Hauptstamm-bifurkationen auftraten. Die Hauptstamm-bifurkation gilt als unabhängiger Prädiktor für erneute Revaskularisationen⁴² und wurde in der PEPCAD V Studie nicht untersucht²⁷. In unserer Serie blieben 76,9 % der Hauptstamm-bifurkationen ohne erneute Revaskularisation, was mit DES vergleichbar ist⁴². Allerdings liegt die wesentliche Limitation der alleinigen DCB Serie in einer fehlenden Kontrollgruppe.

Insgesamt sprechen eine niedrige Restenoserate vor allem im Seitenast, eine fehlende Verschiebung der Carina sowie der Erhalt der natürlichen Flussverteilung für ein stentfreies Vorgehen bei der Behandlung von Bifurkationsstenosen.

Nach DCB Intervention zeigte sich bei 41 von 58 Patienten eine Vergrößerung des Gefäßlumens vom Ende der Behandlung bis zur Verlaufskontrolle. Eine mögliche Erklärung dafür könnte ein durch Paclitaxel induzierter positiver vaskulärer Umbau sein. Hinweise darauf sind bereits aus früheren Studien am Schweinmodell bekannt^{49,50}. Paclitaxel führt an der Gefäßwand zu einer Inhibition der Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen und der Neointimabildung^{29,63}. Paclitaxel scheint im Gewebe sowohl zur Hochregulation proapoptotischer Faktoren zu führen, beeinflusst aber auch die Expression von mRNA von so genannten

Remodelling Clustern²⁹. Es wäre daher denkbar, dass durch diese Vorgänge eine Gefäßlumenvergrößerung im Sinne eines positiven vaskulären Remodellings entsteht.

Andere mögliche Ursachen könnten Plaqueregression oder Heilungsprozesse am Gefäß sein. Eine endgültige Erklärung ist aufgrund der hier verwendeten Methodik nicht möglich. Zukünftige Studien mit optischer Kohärenztomografie (OCT) oder intravaskulärem Ultraschall (IVUS) könnten dazu einen wichtigen Beitrag leisten.

Die Limitationen dieser Studie liegen zum einen im nicht-randomisierten Studiendesign und zum anderen im Ausschluss von Patienten mit hochgradigen Dissektionen und Recoil. Dies könnte sich im Sinne eines Selektionsbias auf die Studienergebnisse ausgewirkt haben. Allerdings wurden die Patienten gemäß den aktuellen Empfehlungen der deutschen Konsensusgruppe behandelt, welche generell Patienten mit Recoil und hochgradiger Dissektion von der DCB Therapie ausschließen, so dass die Studie wiederum das real zu erwartende Patientenspektrum widerspiegelt. Allerdings sind hier dann auch Patienten zu berücksichtigen, die erst nach DCB Applikation eine Dissektion aufweisen und in der Folge einen BMS erhalten. Dieser Teil der real zu erwartenden Patientenpopulation wurde von der Studie ausgeschlossen, da aufgrund des verbliebenen Fremdkörpers naturgemäß keine Lumenvergrößerung im Verlauf zu erwarten ist. Offen bleibt weiterhin die Frage nach der genauen Ursache der Lumenvergrößerung und welchen klinischen Stellenwert auch geringe Lumenvergrößerungen zum Beispiel in der Behandlung von kleinen Koronargefäßen haben werden.

5.1. Schlussfolgerungen

- Koronararterienaneurysmata treten nach DCB Behandlung mit einer Inzidenz von 0,8 % auf und sind damit nicht häufiger als bei anderen Koronarinterventionen zu finden.
- Die Behandlung von de novo Bifurkationsstenosen mit alleiniger DCB Strategie stellt eine sichere Therapie mit niedrigen Restenoseraten und Revaskularisationen dar.
- Die Mehrheit der Patienten nach alleiniger DCB Behandlung ohne zusätzliche Stentimplantation zeigen eine spätere Zunahme des vaskulären Lumens, welche auf einen durch Paclitaxel induzierten positiven Gefäßumbau zurückzuführen sein könnte. Dies könnte sich vor allem in der Behandlung von kleinen Gefäßen als nützlich erweisen.

5.2. Ausblick

Um die ersten positiven Ergebnisse der alleinigen DCB Behandlungsstrategie für Bifurkationsstenosen zu überprüfen, wurde als vierter Schritt die multizentrische randomisierte PEPCAD-BIF Studie durchgeführt, deren Veröffentlichung in Kürze erwartet wird.

6. Literaturverzeichnis

1. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
2. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.
3. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
4. Liu MW, Roubin GS, King SB, 3rd. Restenosis after coronary angioplasty. Potential biologic determinants and role of intimal hyperplasia. *Circulation* 1989;79:1374-87.
5. Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am J Med* 2003;115:547-53.
6. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701-6.
7. Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS. Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents--quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1166-74.
8. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346:1773-80.
9. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-23.
10. Parry TJ, Brosius R, Thyagarajan R, et al. Drug-eluting stents: sirolimus and paclitaxel differentially affect cultured cells and injured arteries. *Eur J Pharmacol* 2005;524:19-29.
11. Riede FN, Pfisterer M, Jeger R. Long-term safety of drug-eluting stents. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:1359-78.
12. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
13. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-91.
14. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115:1440-55.
15. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007;356:1009-19.
16. Scheller B, Levenson B, Joner M, et al. Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter - Positionspapier der DGK 2011. *Der Kardiologe* 2011;5:411-35.
17. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006;355:2113-24.

18. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;119:2986-94.
19. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, et al. Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:149-54.
20. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1377-82.
21. Indermuehle A, Bahl R, Lansky AJ, et al. Drug-eluting balloon angioplasty for in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2013;99:327-33.
22. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:323-30.
23. Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;381:461-7.
24. Latib A, Colombo A, Castriota F, et al. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2473-80.
25. Unverdorben M, Kleber FX, Heuer H, et al. Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 2010;99:165-74.
26. Zeymer U, Waliszewski M, Spiecker M, et al. Prospective 'real world' registry for the use of the 'PCB only' strategy in small vessel de novo lesions. *Heart* 2014;100:311-6.
27. Mathey DG, Wendig I, Boxberger M, Bonaventura K, Kleber FX. Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial. *EuroIntervention* 2011;7 Suppl K:K61-5.
28. Kleber FX, Schulz A, Bonaventura K, Fengler A. No indication for an unexpected high rate of coronary artery aneurysms after angioplasty with drug-coated balloons. *EuroIntervention* 2013;9:608-12.
29. Pires NM, Eefting D, de Vries MR, Quax PH, Jukema JW. Sirolimus and paclitaxel provoke different vascular pathological responses after local delivery in a murine model for restenosis on underlying atherosclerotic arteries. *Heart* 2007;93:922-7.
30. Creel CJ, Lovich MA, Edelman ER. Arterial paclitaxel distribution and deposition. *Circ Res* 2000;86:879-84.
31. Thim T, Milewski K, Tellez A, et al. Biological effect on coronary restenosis of bare metal stents crimped on paclitaxel coated balloons: preliminary animal data in the porcine overstretch model. *TCT* 2009.
32. Vogt F, Stein A, Rettmeier G, et al. Long-term assessment of a novel biodegradable paclitaxel-eluting coronary poly lactide stent. *Eur Heart J* 2004;25:1330-40.
33. Slota PA, Fischman DL, Savage MP, Rake R, Goldberg S. Frequency and outcome of development of coronary artery aneurysm after intracoronary stent placement and angioplasty. STRESS Trial Investigators. *Am J Cardiol* 1997;79:1104-6.

34. Syed M, Lesch M. Coronary artery aneurysm: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;40:77-84.
35. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart* 1997;78:136-41.
36. Bal ET, Thijs Plokker HW, van den Berg EM, et al. Predictability and prognosis of PTCA-induced coronary artery aneurysms. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;22:85-8.
37. Hakeem A, Karmali K, Larue SJ, et al. Clinical presentation and outcomes of drug-eluting stent-associated coronary aneurysms. *EuroIntervention* 2011;7:487-96.
38. Meier B, Gruentzig AR, King SB, 3rd, et al. Risk of side branch occlusion during coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1984;53:10-4.
39. Medina A, Suarez de Lezo J, Pan M. [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:183.
40. Tanabe K, Hoye A, Lemos PA, et al. Restenosis rates following bifurcation stenting with sirolimus-eluting stents for de novo narrowings. *Am J Cardiol* 2004;94:115-8.
41. Colombo A, Moses JW, Morice MC, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 2004;109:1244-9.
42. Hoye A, Iakovou I, Ge L, et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the "crush" technique: predictors of an adverse outcome. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1949-58.
43. Koo BK, Waseda K, Kang HJ, et al. Anatomic and functional evaluation of bifurcation lesions undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:113-9.
44. Xu J, Hahn JY, Song YB, et al. Carina shift versus plaque shift for aggravation of side branch ostial stenosis in bifurcation lesions: volumetric intravascular ultrasound analysis of both branches. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:657-62.
45. Karanasos A, Tu S, van der Heide E, Reiber JH, Regar E. Carina shift as a mechanism for side-branch compromise following main vessel intervention: insights from three-dimensional optical coherence tomography. *Cardiovasc Diagn Ther* 2012;2:173-7.
46. Schulz A, Hauschild T, Kleber FX. Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy. *Clin Res Cardiol* 2014;103:451-6.
47. Scheller B, Fischer D, Clever YP, et al. Treatment of a coronary bifurcation lesion with drug-coated balloons: lumen enlargement and plaque modification after 6 months. *Clin Res Cardiol* 2013;102:469-72.
48. Kleber FX, Schulz A, Waliszewski M, et al. Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty. *Clin Res Cardiol* 2014. DOI 10.1007/s00392-014-0775-2
49. Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM, et al. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation* 2001;103:2289-95.
50. Hou D, Rogers PI, Toleikis PM, Hunter W, March KL. Intrapericardial paclitaxel delivery inhibits neointimal proliferation and promotes arterial enlargement after porcine coronary overstretch. *Circulation* 2000;102:1575-81.
51. Kleber FX, Mathey DG, Rittger H, Scheller B. How to use the drug-eluting balloon: recommendations by the German consensus group. *EuroIntervention* 2011;7 Suppl K:K125-8.

52. Kleber FX, Rittger H, Bonaventura K, et al. Drug-coated balloons for treatment of coronary artery disease: updated recommendations from a consensus group. *Clin Res Cardiol* 2013;102:785-97.
53. Huber MS, Mooney JF, Madison J, Mooney MR. Use of a morphologic classification to predict clinical outcome after dissection from coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991;68:467-71.
54. Holmes DR, Jr., Vlietstra RE, Smith HC, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53:77C-81C.
55. Hausleiter J, Jost S, Nolte CW, et al. Comparative in-vitro validation of eight first- and second-generation quantitative coronary angiography systems. *Coron Artery Dis* 1997;8:83-90.
56. Dietz U, Rupprecht HJ, Brennecke R, et al. Comparison of QCA systems. *Int J Card Imaging* 1997;13:271-80.
57. Herrington D, Walford G. Optimal frame selection for QCA. In: Reiber JHC, Serruys PW. *Advances in quantitative coronary arteriography*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. 1993:125–135.
58. Reiber JH, van Eldik-Helleman P, Visser-Akkerman N, Kooijman CJ, Serruys PW. Variabilities in measurement of coronary arterial dimensions resulting from variations in cineframe selection. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1988;14:221-8.
59. Colombo A, Bramucci E, Sacca S, et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation* 2009;119:71-8.
60. Steigen TK, Maeng M, Wiseth R, et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006;114:1955-61.
61. Niemela M, Kervinen K, Erglis A, et al. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation* 2011;123:79-86.
62. Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, et al. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation* 2010;121:1235-43.
63. Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997;96:636-45.

Anteilerklärung

Antonia Schulz hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Franz X. Kleber, Antonia Schulz, Klaus Bonaventura, Annette Fengler. No indication for an unexpected high rate of coronary artery aneurysms after angioplasty with drug-coated balloons. EuroIntervention 2013.

Impact Factor 2013: 3,758

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Literaturrecherche, Schreiben der wesentlichen Anteile des ersten Publikationsentwurfs, Überarbeitung eines großen Teils der Textpassagen, anteilige Bearbeitung der Reviews.

Publikation 2: Antonia Schulz, Telse Hauschild, Franz X. Kleber. Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy. Clinical Research in Cardiology 2014.

Impact Factor 2013: 4,167

Beitrag im Einzelnen: Konzeption der Studie (gemeinsam mit Univ.-Prof. Dr. med. Franz X. Kleber), Datenerhebung, Datenauswertung, Literaturrecherche, Schreiben des Publikationsentwurfes und Einarbeitung der Kommentare der Coautoren, Bearbeitung der Reviews.

Publikation 3: Franz X. Kleber, Antonia Schulz, Matthias Waliszewski, Telse Hauschild, Michael Böhm, Ulrich Dietz, Bodo Cremers, Bruno Scheller, Yvonne P. Clever. Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty. Clinical Research in Cardiology 2014.

Impact Factor 2013: 4,167

Beitrag im Einzelnen: anteilige Datenerhebung, Literaturrecherche, Schreiben einzelner Textpassagen, anteilige Bearbeitung der Reviews.

Unterschrift der Doktorandin

Publikation 1

Franz X. Kleber, Antonia Schulz, Klaus Bonaventura, Annette Fengler. No indication for an unexpected high rate of coronary artery aneurysms after angioplasty with drug-coated balloons. EuroIntervention 2013;9:608-12.

<http://dx.doi.org/10.4244/EIJV9I5A97>

Publikation 2

Antonia Schulz, Telse Hauschild, Franz X. Kleber. Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy. Clin Res Cardiol 2014;103:451-6.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-014-0671-9>

Publikation 3

Franz X. Kleber, Antonia Schulz, Matthias Waliszewski, Telse Hauschild, Michael Böhm, Ulrich Dietz, Bodo Cremers, Bruno Scheller, Yvonne P. Clever. Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty. Clin Res Cardiol 2015;104:217-25.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-014-0775-2>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Artikel:

Kleber FX, Schulz A, Waliszewski M, Hauschild T, Böhm M, Dietz U, Cremers B, Scheller B, Clever YP.

Local paclitaxel induces late lumen enlargement in coronary arteries after balloon angioplasty.
Clin Res Cardiol 2014. DOI 10.1007/s00392-014-0775-2

Schulz A, Hauschild T, Kleber FX.

Treatment of coronary de novo bifurcation lesions with DCB only strategy.
Clin Res Cardiol 2014;103:451-6.

Schulz A, Hauschild T, Kleber FX.

Possible spontaneous PFO closure after thrombus trapped in PFO.
Clin Res Cardiol 2014;103:333-5.

Kleber FX, Schulz A, Bonaventura K, Fengler A.

No indication for an unexpected high rate of coronary artery aneurysms after angioplasty with drug-coated balloons.
EuroIntervention 2013;9:608-12.

Hetzer R, Absi D, Miera O, Solowjowa N, Schulz A, Javier MF, Delmo Walter EM.

Extraanatomic bypass technique for the treatment of midaortic syndrome in children.
Ann Thorac Surg 2013;96:183-9.

Abstracts:

Hotz H, Schulz A, Schmitto J, Seidel M, Krabatsch T.

Preliminary Results From the C-Pulse OPTIONS HF European Multicenter Post-Market Study.
AHA Scientific Sessions (2014), Chicago.
Circulation 2014;130:A16699.

Kleber FX, Schulz A, Mathey D, Rittger H, Scheller B, Degenhardt R, Boxberger M, Strasser RH.

TCT-285 Percutaneous Coronary Intervention With Drug Coated Balloons Only For Coronary Bifurcation Lesions - Results Of The Randomized PEPCAD-BIF Trial.
Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (2014), Washington.
J Am Coll Cardiol 2014;64(11_S).

Schulz A, Hotz H, Reinartz M, Potapov E, Seidel M, Theres L, Bruch L, Schmitto J, Hetzer R, Krabatsch T.

Preliminary Results from the C-Pulse® System European Multicenter Study.
34th Annual Meeting of the International Society for Heart and Lung Transplantation (2014), San Diego.
J Heart Lung Transplant 2014;33(Supplement):S205.

Schulz A, Krabatsch T, Reinartz M, Potapov E, Seidel M, Theres L, Bruch L, Schmitto JD, Hetzer R, Hotz H.

Preliminary results from the C-Pulse® System European Multicenter Study.

80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2014), Mannheim.

Clin Res Cardiol 2014;103(Suppl 1):V1280.

Kleber FX, Hauschild T, Schulz A, Bruch L.

Paradoxical embolic myocardial infarction.

80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2014), Mannheim.

Clin Res Cardiol 2014;103(Suppl 1):P397.

Hotz H, Schulz A, Krabatsch T, Reinartz M, Siniawski H, Delmo Walter EM, Hetzer R.

The Berlin experience with the first three C-Pulse® implants in Europe.

43. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (2014), Freiburg.

Thorac cardiovasc Surg 2014;62-SC103.

Schulz A, Hauschild T, Kleber FX.

TCT-408 Excellent results after treatment of de novo bifurcation lesions with DCB only strategy.

Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (2013), San Francisco.

J Am Coll Cardiol 2013;62(18_S1):B127.

Kleber FX, Schulz A, Clever YP, Hauschild T, Dietz U, Waliszewski M, Cremers B, Scheller B.

TCT-327 Late lumen enlargement - a potential new paradigm in vascular therapy.

Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (2013), San Francisco.

J Am Coll Cardiol 2013;62(18_S1):B104.

Kleber FX, Schulz A, Clever YP, Hauschild T, Dietz U, Waliszewski M, Cremers B, Scheller B.

Late lumen enlargement: a potential new paradigm in vascular therapy.

EuroPCR (2013), Paris.

EuroIntervention 2013;Abstracts 2013:275.

Schulz A, Bonaventura K, Kleber FX.

No indication for an unexpected high rate of coronary artery aneurysms after angioplasty with Drug Coated Balloons.

79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2013), Mannheim.

Clin Res Cardiol 2013;102(Suppl 1):P1112.

Delmo Walter E, Absi D, Schulz A, Hetzer R.

Selection Strategy and Technical Variations of Extraanatomic Bypass in Surgical Management of Complex and Recurrent Aortic Coarctation and Hypoplastic Aortic Arch.

79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2013), Mannheim.

Clin Res Cardiol 2013;102(Suppl 1):V1246.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Antonia Schulz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Behandlung von Koronarstenosen mittels medikamentenbeschichteter Ballonkatheter“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

Die Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version der Arbeit nicht veröffentlicht.