

Aus dem Cardio Centrum Berlin GmbH, Lehrpraxis
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Treatment of chronic total occlusions in native coronary arteries
by drug-coated balloons without stenting - a feasibility and safety
study

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Philine Jascha Köln

aus Berlin

Datum der Promotion:2. März 2018.....

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	2
2. Abstrakt	3
2.1 Deutsch	3
2.2 Englisch	4
3. Eidesstattliche Versicherung	6
4. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	7
5. Auszug aus der Journal Summary List	9
6. Druckexemplar der ausgewählten Publikation	10
7. Lebenslauf	16
8. Publikationsliste	18
9. Danksagung	19

2. Abstrakt

2.1 Deutsch

Hintergrund: Chronische Verschlüsse von Koronararterien gehören zu den größten Herausforderungen der interventionellen Kardiologie. Obwohl sich die Erfolgsraten und klinischen Ergebnisse in den letzten zehn Jahren verbessert haben, stellt das vergleichsweise hohe Risiko für Restenosen und Stent-Thrombosen nach wie vor ein großes Problem dar. Medikamentenbeschichtete Ballons zeigen im Vergleich zu Stents in der Behandlung von In-Stent Restenosen bessere Resultate im Bezug auf das Auftreten von Restenosen und anderen Komplikationen. Studien zeigten außerdem, dass ein Ansatz mit medikamentenbeschichteten Ballons ohne Stents auch bei nativen Koronarstenosen (kleine Gefäße, Bifurkationen) möglich ist.

Ziel dieser Studie war es, die Machbarkeit und das Outcome der Behandlung von chronischen Koronarverschlüssen nur durch medikamentenbeschichtete Ballons zu evaluieren.

Methodik: Wir haben Daten von insgesamt 44 Patienten aus verschiedenen erfahrenen Zentren gesammelt. Es wurden 34 Patienten mit nativen chronischen Koronarverschlüssen eingeschlossen, die ausschließlich mit medikamentenbeschichteten Ballons ohne zusätzliche Stents behandelt wurden. Die Rekanalisation wurde als erfolgreich angesehen, wenn eine Residualstenose von maximal 30% visuell (30-40% in der quantitativen Analyse) ohne höhergradige Dissektion (Typ C oder höher) erreicht wurde, was den Empfehlungen der German Consensus Group entspricht. Klinische und technische Basisdaten sowie klinische Daten zum Zeitpunkt der Nachkontrolle wurden erhoben. Angiographische Darstellungen erfolgten vor und direkt nach der Intervention und bei der Nachkontrolle. Eine quantitative Koronaranalyse aller Angiographien wurde durchgeführt und der minimale und mittlere Lumendiameter sowie die späte Lumenzunahme wurden ermittelt.

Ergebnisse: Der mittlere Follow-up-Zeitraum betrug $8,62 \pm 9,33$ Monate. Ein ausreichendes Interventionsergebnis lag bei 79,4% (n=27) der Patienten vor. Restenosen traten bei 11,8% (n=4) und Reokklusionen bei 5,9% (n=2) auf. Unter den 27 Patienten mit einer initial erfolgreichen Rekanalisation traten Reokklusionen und

Restenosen bei je 3,7% (n=1) auf. Bei 17,6% (n=6) aller Patienten und 7,4% (n=2) der Patienten mit zufriedenstellendem Rekanalisationsergebnis kam es im Verlauf zu Adverse Events. Von den 7 Patienten bei denen die Consensus-Kriterien nicht eingehalten wurden, kam es bei 42,9% (n=3) zu Restenosen, bei 14,3% (n=1) zu einer Reokklusion und bei 57,1% (n=4) zu einer erneuten Revaskularisation des behandelten Segments. Eine Zunahme des Gefäßlumens fand sich bei 67,6% (n=23), die durchschnittliche Lumenzunahme betrug $0,11 \pm 0,49$ mm. Der mittlere Grad der Angina-pectoris-Beschwerden verbesserte sich signifikant von $2,45 \pm 1,02$ vor der Intervention auf $1,39 \pm 0,92$ zum Zeitpunkt der Nachkontrolle ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Eine Behandlung von chronischen Koronarverschlüssen durch medikamentenbeschichtete Ballons ohne zusätzliche Stentimplantation ist machbar und führt zu guten Ergebnissen, wenn die Rekanalisation den Empfehlungen der German Consensus Group entsprechend erfolgreich durchgeführt wurde.

2.2 Englisch

Background: Chronic total occlusions remain one of the biggest challenges for interventional cardiologists. Even though success rates and long-term outcome improved over the last decade, the higher risk of restenosis and stent thrombosis is still a major problem. Drug-coated balloons showed favorable results for treatment of in-stent restenosis with a low incidence of restenosis and adverse cardiac events. Studies showed that a drug-coated balloon only approach is possible for native lesions (small vessels, bifurcations) as well.

Aim of this study was to evaluate the feasibility and short-term outcome of a drug-coated balloon only angioplasty in patients with chronic total occlusion.

Methods: We collected all in all 44 cases from different experienced centers and included 34 patients with a native chronic total occlusion treated only by drug-coated balloons without bail-out stenting. A visual residual stenosis of 30% (30-40% in quantitative analysis) or less without major dissection (type C or higher) was considered a satisfactory percutaneous intervention result according to the German Consensus Group recommendations. Baseline clinical and procedural data as well as clinical data at follow-up were collected. Angiograms were conducted before and immediately after the procedure and at follow-up. Quantitative coronary analysis of all angiograms was

performed by independent investigators and mean and minimal lumen diameter and late luminal gain were assessed.

Results: Mean time until follow-up was 8.62 ± 9.33 months. The recanalisation was considered satisfactory according to the German Consensus Group recommendations in 79.4% (n=27). Restenosis occurred in 11.8% (n=4) and reocclusion in 5.9% (n=2). Out of the 27 patients with a satisfactory initial predilatation result 3.7% (n=1) had reocclusion and 3.7% (n=1) had restenosis. Major adverse cardiac events occurred in 17.6% (n=6) of all patients and in 7.4% (n=2) of patients with satisfactory predilatation results. In the subgroup where the Consensus criteria were not fulfilled (n=7) restenosis occurred in 3 patients (42.9%), reocclusion in 1 patient (14.3%) and major adverse cardiac events in 4 patients (57.1%). A luminal increase was found in 67.6% (n=23). There was a mean late luminal gain of 0.11 ± 0.49 mm. Mean angina class improved significantly from 2.45 ± 1.02 before intervention to 1.39 ± 0.92 at follow-up ($p < 0.001$). There was no death and no myocardial infarction.

Conclusion: Drug-coated balloon angioplasty without stenting is a feasible and well tolerated treatment method in patients with chronic total occlusions if the predilatation result is sufficient according to the German Consensus Group recommendations.

3. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Philine Jascha Köln, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Treatment of chronic total occlusions in native coronary arteries by drug-coated balloons without stenting - a feasibility and safety study“ 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.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

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

Datum

Unterschrift

4. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation:

Philine J. Köln, Bruno Scheller, Hougng Bang Liew, Tuomas T. Rissanen, Wan Azman Wan Ahmad, Ralf Weser, Thelse Hauschild, Amin Ariff Nuruddin, Yvonne P. Clever, Hee Hwa Ho, Franz X. Kleber; Treatment of chronic total occlusions in native coronary arteries by drug-coated balloons without stenting - a feasibility and safety study; International Journal of Cardiology; September 2016

Der Anteil der Promovendin, Philine J. Köln, an dieser Publikation umfasste die Auswahl der und die Kommunikation mit den 8 beteiligten Zentren, die Koordination der Datenübermittlung, die Erfassung und Bewertung der gesammelten Daten, die statistische Auswertung unter Verwendung von SPSS sowie das eigenständige Verfassen des Artikels inklusive der notwendigen Literaturrecherche.

Die Zahl an Co-Autoren erklärt sich durch die Tatsache, dass es sich bei dieser Arbeit um ein multizentrisches Projekt handelt, bei dem insgesamt 8 Zentren in Asien und Europa beteiligt waren. Die 9 Co-Autoren (B. Scheller, H. B. Liew, T. T. Rissanen, W. A. W. Ahmad, R. Weser, T. Hauschild, A. A. Nuruddin, Y. P. Clever, H. H. Ho), unsere Kooperationspartner aus den jeweiligen Zentren, haben die Primärdaten der Patienten erhoben, die Filme aufgenommen und uns die anonymisierten Patientendaten zur Verfügung gestellt. An der Auswertung der Daten hatten diese Co-Autoren keinen Anteil. Ihr Anteil an der Erstellung des Manuskriptes bestand in der Durchsicht und (wenigen) Korrekturen, bevor die endgültige Fassung an das International Journal of Cardiology übermittelt wurde.

Der Letztautor, Prof. Franz X. Kleber, hat das Projekt skizziert, die Promovendin übernahm daraufhin die Konzeption und Initiation des Projekts. Die Erstellung des Ethikantrags zur Vorlage bei der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin wurde von der Promovendin durchgeführt. Die Sichtung der eingesandten Filme

und Patientendaten auf Übereinstimmung mit dem Protokoll und die visuelle Auswertung und Befundung der angiographischen Daten waren Aufgaben der Promovendin und wurden von Prof. Kleber gegenkontrolliert.

Die quantitative Koronaranalyse wurde von einem unabhängigen Team im Universitätsklinikum des Saarlandes unter der Leitung von 2 unserer Co-Autoren (B. Scheller, Y. P. Clever) durchgeführt, da die Auswertung in Unkenntnis der klinischen Daten erfolgen sollte. Die Ergebnisse der Analyse wurden der Promovendin übermittelt und alle weiteren Auswertungen der Daten sowie die Statistik wurden von ihr durchgeführt. Eine einmalige statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Das Manuskript für die Publikation erstellte die Promovendin selbstständig. Die umfangreiche Literaturrecherche, die für den Vergleich der Studienergebnisse mit den herkömmlichen Therapieverfahren notwendig war, führte die Promovendin ebenfalls eigenständig durch.

Unterschrift der Doktorandin

Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 124)

Navigation icons: back, forward, search, etc.

Page 1 of 7

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ^j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	J AM COLL CARDIOL	0735-1097	84932	17.759	15.776	4.255	381	7.1	0.21460	6.436
<input type="checkbox"/>	2	CIRCULATION	0009-7322	155582	17.202	16.252	4.364	368	>10.0	0.26920	6.833
<input type="checkbox"/>	3	EUR HEART J	0195-668X	43381	15.064	15.736	5.760	287	5.3	0.12961	5.899
<input type="checkbox"/>	4	CIRC RES	0009-7330	47491	11.551	11.218	4.084	237	8.9	0.08503	4.174
<input type="checkbox"/>	5	NAT REV CARDIOL	1759-5002	3360	10.533	10.560	4.127	55	3.7	0.01760	4.376
<input type="checkbox"/>	6	JACC-CARDIOVASC IMAG	1936-878X	5248	7.815	7.359	2.458	96	4.1	0.02352	2.985
<input type="checkbox"/>	7	JACC-CARDIOVASC INTE	1936-8798	6159	7.630	7.261	2.349	169	3.6	0.03019	3.062
<input type="checkbox"/>	8	J HEART LUNG TRANSPL	1053-2498	8788	7.509	5.627	1.028	181	5.6	0.02545	2.098
<input type="checkbox"/>	9	JACC-HEART FAIL	2213-1779	1101	7.218	7.226	2.365	85	1.8	0.00553	2.949
<input type="checkbox"/>	10	CIRC-HEART FAIL	1941-3289	4568	6.833	7.119	1.426	115	3.6	0.02305	2.920
<input type="checkbox"/>	11	BASIC RES CARDIOL	0300-8428	3856	6.038	5.400	0.984	62	5.5	0.01053	1.832
<input type="checkbox"/>	12	CIRC-CARDIOVASC IMAG	1941-9651	3562	5.771	6.358	1.395	76	3.7	0.01857	2.681
<input type="checkbox"/>	13	J CARDIOVASC MAGN R	1097-6647	3592	5.752	5.437	0.518	114	4.0	0.01198	1.764
<input type="checkbox"/>	14	CIRC-CARDIOVASC INTE	1941-7640	3183	5.706	6.567	1.797	79	3.7	0.01736	2.892
<input type="checkbox"/>	15	HEART	1355-6037	15254	5.693	4.929	1.376	229	7.2	0.03748	1.954
<input type="checkbox"/>	16	CARDIOVASC RES	0008-6363	21734	5.465	5.815	1.276	174	8.4	0.03450	1.852
<input type="checkbox"/>	17	EUR J HEART FAIL	1388-9842	7971	5.135	5.775	2.310	126	5.0	0.02276	1.917
<input type="checkbox"/>	18	J AM HEART ASSOC	2047-9980	3580	5.117	5.225	0.710	373	2.2	0.01989	2.087
<input type="checkbox"/>	19	J MOL CELL CARDIOL	0022-2828	12870	4.874	4.843	1.367	267	6.5	0.02791	1.591
<input checked="" type="checkbox"/>	20	INT J CARDIOL	0167-5273	20926	4.638	4.468	1.644	700	3.0	0.05718	1.265

Die Publikation wird aus urheberrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.105>

Die Publikation wird aus urheberrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.105>

Die Publikation wird aus urheberrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.105>

Die Publikation wird aus urheberrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.105>

Die Publikation wird aus urheberrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.105>

Die Publikation wird aus urheberrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.09.105>

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

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

8. Publikationsliste

Köln PJ, Scheller B, Liew HB, Rissanen TT, Ahmad Wan AW, Weser R, Hauschild T, Nuruddin AA, Clever YP, Ho HH, Kleber FX.

Treatment of chronic total occlusions in native coronary arteries by drug-coated balloons without stenting - a feasibility and safety study.

Int J Cardiol 2016;225:262–267.

Impact Factor: 4.638

Schulz A, Krabatsch T, Reinartz M, Köln P, Hotz H.

The Berlin Experience with the C-Pulse® Heart Assist System after 6 Months of Observation. (Abstract)

Thorac Cardiovasc Surg 2015;63-OP18.

Impact Factor: 0.957

9. Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. Franz X. Kleber für die hervorragende Betreuung während der Erstellung dieser Promotionsarbeit sowie für alles, was er mich in den vergangenen Jahren über Kardiologie, Patientenbetreuung und gutes wissenschaftliches Arbeiten gelehrt hat.

Außerdem danke ich allen, die gemeinsam mit mir an dieser Studie gearbeitet haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die mich stets unterstützt und motiviert haben.