

Fakultät für Medizin

Klinische Ergebnisse nach optischen Charakteristika der Neointima und Behandlungsmodalität bei Patienten mit koronarer In-Stent-Restenose

JOLA BRESHA

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. apl. Prof. Dr. Christian Kupatt-Jeremias

Die Dissertation wurde am 15.03.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 13.07.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Einleitung	9
1 Hintergrund	11
1.1 Koronare Herzerkrankung	11
1.1.1 Pathogenese	12
1.1.2 Bildgebende Verfahren	13
1.1.3 Interventionelle Therapie der KHK	14
1.1.4 Entwicklung der koronaren Stents und medikamentbeschichteten Ballons	15
1.1.5 Stent Thrombose (ST)	23
1.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)	25
1.2.1 Time-Domain-OCT versus Frequency-Domain-OCT	25
1.2.2 Blutverdrängungsmethode	26
1.2.3 Durchführung einer OCT-Bildgebung	2
1.2.4 OCT: Vor- und Nachteile im Vergleich mit IVUS und Limitationen	3
1.3 In-Stent-Restenose (ISR)	7
1.3.1 Einteilung	7
1.3.2 Histopathologie	8
1.3.3 Risikofaktoren	9
1.3.4 OCT basierte Diagnostik	10
1.3.5 Therapie	11
1.4 In-Stent-Neoatherosklerose	15
2 Zielsetzung der Arbeit	17
3 Methodik und Material	18
3.1 Studienpopulation und Patientenbehandlung	18
3.2 Outcomes unserer Studie	18
3.2.1 Myokardinfarkt	18
3.2.2 Klinisch induzierte Revaskularisierung von Zielläsionen	19
3.3 Angiographische Erfassung und Analyse der Daten	20
3.4 OCT-Datenerfassung	21
3.4.1 Normale Morphologie einer Koronararterie	22
3.4.2 Artefakte eines OCT-Einzelbildes	23
3.4.3 Auswertung der OCT-Bilder	24
4 Statistische Analyse	31
5 Ergebnisse	32
5.1 Klinische und prozedurale Grundcharakteristiken der Studie	32
5.2 Klinische Ergebnisse	39
5.3 Interaktion zwischen neointimalem Muster, Behandlungsmodalität und klinischen Ergebnissen	42
5.4 Neoatherosklerose und klinische Ergebnisse	43

5.5	Morphometrische Analyse der optischen Kohärenztomographie-----	46
6	<i>Diskussion</i> -----	47
7	<i>Schlussfolgerungen</i> -----	49
8	<i>Limitationen</i> -----	50
9	<i>Referenzen</i> -----	50
10	<i>Danksagung</i> -----	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.	Darstellung eines OCT-Katheters in der rechten Koronararterie (RCA) (Roleder et al., 2015) -----	3
Abbildung 2.	Schematische Darstellung angiographischer ISR- Klassifikation(Mehran et al., 1999)-----	7
Abbildung 3.	Schematische Darstellung einer normalen Koronararterie als dreischichtige Struktur -----	22
Abbildung 4.	Schematische Darstellung für die Positionierung des OCT-Katheters und Kalibrierung des Systems: Perfekt-Z-Offset für eine genaue Messungen. Die Passermarken sollten an den Kanten des Katheters positioniert werden (Roleder et al., 2015)-----	25
Abbildung 5.	Ablauf der Messung am Querschnittbild einer BMS-ISR in der rechten Koronararterie und der Nachweis von Neointimaproliferation (A-F) -----	28
Abbildung 6.	Repräsentative Bilder von Befunden der optischen Kohärenztomographie bei Patienten mit In-Stent-Restenose (E. Xhepa et al., 2020) -----	29
Abbildung 7.	Vergleich von MACE-, TLR und Tod oder MI -Inzidenz unter Verwendung von Kaplan-Meier-Kurven bei Patienten, die als niedrig oder hoch inhomogen gruppiert wurden-----	41
Abbildung 8.	Die Abhängigkeit des Behandlungseffekts von DES und DCB vom Ausmaß der Inhomogenität der Neointima für den primären Endpunkt-----	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Zusammengefasste Eigenschaften von OCT im Vergleich zu IVUS sowie ihre Limitationen [4, 22-24, 109-111]-----	4
Tabelle 2.	Physikalische Eigenschaften von IVUS und OCT (F. Prati et al., 2010) -----	5
Tabelle 3.	Vergleich der histopathologische Merkmale zw. einer BMS- und DES-Stenose (F. Alfonso et al., 2014; R. A. Byrne et al., 2015) -----	9
Tabelle 4.	Zusammengefasste Risikofaktoren für die Entstehung einer In-Stent-Restenose (Cassese et al., 2014; A. Kastrati et al., 1997; Niccoli et al., 2010; Zahn et al., 2005) -----	10

Tabelle 5. Vergleich der Bildungsmerkmale zw. einer BMS- und DES-Stenose (F. Alfonso et al., 2014; R. A. Byrne et al., 2015)	11
Tabelle 6. Darstellung gemessener quantitativer Parameter bei Koronargefäßläsionen per Definition	20
Tabelle 7. Darstellung morphologischer Eigenschaften von OCT-Bildaufnahme die während einer Messung betrachtet werden sollen [22]	25
Tabelle 8. Darstellung von Definitionen der OCT Messungen (Roleder et al., 2015; Tearney et al., 2012)	27
Tabelle 9. Klinische Charakteristika nach dem Ausmaß der Inhomogenität	33
Tabelle 10. Angiographische und prozedurale Charakteristika nach dem Ausmaß der Inhomogenität	34
Tabelle 11. Klinische Charakteristika in der hoch inhomogenen Gruppe nach der Behandlungstyp der In-Stent-Restenose	35
Tabelle 12. Angiographische Charakteristika in der hoch inhomogenen Gruppe nach der Behandlungstyp der In-Stent-Restenose	36
Tabelle 13. Klinische Charakteristika in der niedrig inhomogenen Gruppe nach der Behandlungstyp der In-Stent-Restenose	38
Tabelle 14. Angiographische Charakteristika in der niedrig inhomogenen Gruppe nach der Behandlungstyp der In-Stent-Restenose	38
Tabelle 15. Klinische Ergebnisse	40
Tabelle 16. Klinische Charakteristika entsprechend dem Ausmaß der Neoatherosklerose in der Untergruppe der Patienten mit hoher Inhomogenität.	44
Tabelle 17. Angiographische Charakteristika entsprechend dem Ausmaß der Neoatherosklerose in der Untergruppe der Patienten mit hoher Inhomogenität.	45
Tabelle 18. Merkmale der optischen Kohärenztomographie entsprechend dem Ausmaß der Inhomogenität	46

Abkürzungsverzeichnis

A

ACS	Acute coronary syndrome
AP	Angina Pectoris

B

BMS	Bare metall stent
BRS	Bioabsorbable stent
BVS	Bioabsorbable vascular scaffold

C

CABG	Coronary artery bypass grafting
CRP	C-reactive protein
CTO	Complete total occlusion

D

DAPT	Duale antiplatelet therapy
DCB	Drug coated balloon (medikamentenbeschichteter Balloon)

DES -----Drug eluting stent (medikamentbeschichteter Stent)
DM----- Diabetes mellitus
DS -----diameter stenosis, Diameter Stenosis
E
EES----- Everolimus-eluting stent
EKG----- Elektrokardiogramm
F
FDA -----Food and Drug Administration
FD-OCT-----Frequenz-Domain optical coherence tomography
FRS-----Framingham Risk Score
H
HR ----- Hazard ratio
I
ISR ----- In-stent-restenosis
IVUS ----- Intravascular ultrasound
K
KHK----- Koronare Herzerkrankung
L
LAD -----Left anterior descending artery
LCA----- Left coronary artery
LCx----- Left circumflex artery
LDL-----Low-density-lipoprotein
M
MACE----- Major adverse cardiovascular events
MI----- Myocardial infarction
MLD ----- Minimal luminal diameter
N
NA -----Neointimal area
nIR -----Near-infrared
NSTEMI -----non-ST-elevation myocardial infarction
O
OCT-----Optical coherence tomography
P
PCB ----- Paclitaxel coated balloon
PCI ----- Percutaneous coronary intervention
PES----- Paclitaxel-eluting stent
POBA ----- Plain balloon angioplasty
PTCA----- Percutaneous transluminal coronary angioplasty
Q
QCA----- Quantitative coronary analysis
R
RCA----- Right coronary artery

S

SA ----- Stent area
SD ----- Standart deviation
SES----- Sirolimus-eluting stent
ST ----- Stent Thrombose
STEMI -----ST-elevation myocardial infarction (ST-Strecken Hebungsinfarkt)

T

TCFA-----Thin-Cap-Fibroatheroma
TD-OCT----- Time-Domain optical coherence tomography
TF Tissue Factor
TIMI-----Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLR----- Target lesion vascularisation (Zielgefäßrevaskularisation)

V

vs. ----- versus

Z

ZES----- Zotarolimus-eluting stent

Abstract

Hintergrund und Ziele

Die In-Stent-Restenose (ISR) erhöht kumulativ das Risiko eines Restenose-Rezidivs nach einer weiteren perkutanen Koronarintervention (PCI) und wirkt sich negativ auf das langfristige Überleben des Patienten aus. Die pathogenetischen Faktoren der ISR wie neointimale Abdeckung und Neoatherosklerose können durch die optische Kohärenztomographie (OCT) ermittelt werden, wodurch ein standardisiertes Vorgehen bei der Entscheidung über die Auswahl der Behandlung entwickelt werden könnte.

Medikamentbeschichtete Ballons (DCB) und medikamentenbeschichtete Stents (DES) stellen die derzeit empfohlenen Behandlungen für die ISR dar.

Das erste Ziel unserer Studie besteht darin, die Beziehung zwischen dem neointimalen Muster und den klinischen Ergebnissen nach der Behandlung der In-stent-Restenose (ISR) zu beurteilen. Zweitens soll eine potenzielle Interaktion zwischen dem neointimalen Muster und Behandlungsmodalität im Verhältnis zum klinischen Ergebnis.

Methoden

Insgesamt 197 Patienten aus drei europäischen Zentren (Deutsches Herzzentrum, München, Deutschland; Hospital Universitario de La Princesa und Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spanien) wurden eingeschlossen, wobei vor der Intervention eine OCT durchgeführt wurde. Basierend auf dem Median der Verteilung der inhomogenen Quadranten wurden die Patienten in niedrige (n=100) und hohe (n=97) Inhomogenitätsgruppen eingeteilt. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren verfolgt und primäre Endpunkte erfasst, darunter die wichtigsten unerwünschten kardialen Ereignisse (MACE) definiert als das kombinierte Auftreten von Tod, Herztod, Myokardinfarkt (MI) und Zielläsions-Revaskularisierung (TLR) sowie andere Ereignisse wie die koronare Bypass-Operation (CABG), erneute perkutane transluminale Koronarangioplastie (Re-PTCA) und Tod oder MI.

Ergebnisse

100 bzw. 97 Patienten wurden in die niedrige und hohe Inhomogenitätsgruppe aufgenommen, mit einem Median (25.-75. Perzentil) von 701 (408-1087) bzw. 748 (361-1083) Tagen Nachbeobachtung. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf MACE (HR 1,02; 95%CI: 0,59-1,75; P=0,939) oder TLR (HR 1,10; 95%CI: 0,63-1,93; P=0,732).

Es bestand jedoch eine signifikante Interaktion zwischen dem neointimalen Muster und der Behandlungsmodalität bezüglich MACE (Pint=0,006) und TLR (Pint=0,022). DES waren mit einem signifikanten Vorteil gegenüber DCB in der hohen (MACE: HR 0,26; 95%CI: 0,10-0,65; P=0,004 und TLR: HR 0,28; 95%CI: 0,11-0,69; P=0,006), aber nicht in der niedrigen Inhomogenitätsgruppe (MACE: HR 1,04; 95%CI: 0,48-2,25; P=0,917 und TLR: HR 0,90; 95%CI: 0,39-2,05; P=0,797) assoziiert.

Schlussfolgerungen

Bei Patienten mit ISR, die mit DCB oder DES behandelt wurden, gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die MACE oder die klinisch bedingte TLR zwischen den Gruppen mit niedriger und hoher Inhomogenität. Die explorative Analyse zeigten eine signifikante Interaktion zwischen dem neointimalen Muster und der Behandlungsmodalität, mit einer signifikanten Vorteil von DES gegenüber DCB in der Gruppe mit hoher, aber nicht in der Gruppe mit niedriger Inhomogenität. Dies rechtfertigt eine Bestätigung durch prospektive gezielte Studien.

Einleitung

In-Stent-Restenose ist die Hauptursache für Stentversagen und eines der am häufigsten auftretenden Probleme im Praxisalltag der interventionellen Kardiologie (R. A. Byrne, Joner, & Kastrati, 2015). Obwohl die Verwendung von medikamentenbeschichteten Stents (DES) der neueren Generation ihr Auftreten im Vergleich zu den Stents früherer Generationen deutlich reduziert hat, haben randomisierte klinische Studien, in denen die heute verfügbaren Stents miteinander verglichen wurden, kumulative Raten der Revaskularisierung von Zielläsionen (TLR) von 7-10% bei 5-Jahres-Follow-up (Iqbal et al., 2015; Vlachojannis et al., 2017) gezeigt, und in den Registern der realen Welt, einschließlich der Überwachungs-Angiographie, wurden sogar noch höhere Raten von angiographischen Restenosen festgestellt (Cassese et al., 2014). Obwohl mehrere Behandlungsstrategien für ISR getestet wurden (Fernando Alfonso et al., 2015; Fernando Alfonso et al., 2014; Fernando Alfonso et al., 2012; Robert A Byrne et al., 2013; Holmes et al., 2006; Rittger et al., 2012; B. Scheller et al., 2008; Unverdorben et al., 2015), werden die medikamentenbeschichtete Ballonangioplastie (DCB), aufgrund der Vermeidung einer zusätzlichen Stentschicht, und die wiederholte DES-Implantation, aufgrund der überlegenen klinischen oder angiographischen Langzeitergebnisse, als die wirksamsten therapeutischen Optionen angesehen (Giacoppo et al., 2019; Kufner, Joner, et al., 2017; Siontis et al., 2015). Eine wesentliche Einschränkung klinischer Studien zum Vergleich der Behandlungsmodalitäten für die ISR ist jedoch die isolierte Verwendung der Koronarangiographie als Leitfaden für die Wahl der Behandlung. In der Tat liefert ein solches Koronar-"Luminogramm" neben der einfachen Bestätigung des Vorhandenseins der ISR nur wenig zusätzliche Informationen zur Orientierung der Behandlungsstrategie. In diesem Zusammenhang kann die Angiographie die beiden wichtigsten pathogenetischen Faktoren für die Entwicklung der ISR nicht erkennen: die neointimale Hyperplasie und die Neoatherosklerose (F. Alfonso, Byrne, Rivero, & Kastrati, 2014; R. A. Byrne et al., 2015; Eeckhout et al., 2012).

Stattdessen werden Informationen über Mikrostrukturen der Koronararterienwand und pathologische Veränderungen der Koronarläsion durch intravaskuläre Bildgebungsverfahren wie IVUS und die optische Kohärenztomographie (OCT) gewonnen. Die OCT, die eine 10-mal höhere Bildauflösung im Vergleich zum IVUS hat, kann eine frühe neointimale Abdeckung, Stentprozesse, Entzündungszellen, Angiogenese und neoatherosklerotische Veränderungen

wie Lipidakkumulation oder Verkalkung innerhalb der Neointima erkennen (Coletta et al., 2010; Jang et al., 2002; Otsuka et al., 2015; Prati et al., 2012; Francesco Prati et al., 2010; Roleder et al., 2015; Tearney et al., 2012). Dadurch werden wertvolle Informationen über die Mechanismen, die der ISR zugrunde liegen, sowie über die Eigenschaften des neointimalen Gewebes geliefert (Kufner, Xhepa, Lutter, Cassese, & Joner, 2017).

Basierend auf optischen Eigenschaften der OCT-Bildgebung wurde neointimales Gewebe in mehrere Muster unterteilt (Gonzalo, Serruys, García-García, et al., 2009), die mit verschiedenen histologischen Substraten korrelieren (Lutter et al., 2016; Nakano et al., 2013; Yabushita et al., 2002).

Solche unterschiedlichen Muster können die Ergebnisse von Patienten mit ISR, die sich einer PCI unterziehen, in Abhängigkeit vom Behandlungsansatz (DES oder DCB) beeinflussen.

Die Zahl der Studien, die die Korrelation zwischen dem OCT-definierten neointimalen Muster und den klinischen Ergebnissen nach verschiedenen Behandlungsmodalitäten untersuchen, ist jedoch äußerst gering. Darüber hinaus sind sie entweder durch den Vergleich nicht temporärer Behandlungsoptionen (wie z.B. einfache alte Ballonangioplastie), kurze klinische Nachbeobachtung oder isolierte neointimale Charakterisierung begrenzt (Tada et al., 2014; Tada et al., 2015).

Dieses große multizentrische europäische Register verfolgte zwei Ziele: erstens, zu beurteilen, ob das neointimale OCT-Muster mit den klinischen Ergebnissen von Patienten, die sich einer PCI zur Behandlung der ISR unterziehen, in Beziehung steht; zweitens, zu untersuchen, ob es eine Interaktion zwischen dem neointimalen Muster und der Behandlungsmodalität (DCB oder DES) in Bezug auf die klinischen Ergebnisse der Patienten gibt.

1 Hintergrund

1.1 Koronare Herzerkrankung

Die Koronare Herzkrankheit (KHK), als eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei Erwachsenen in westlichen Ländern, wird als die Manifestation der Atherosklerose an den Koronararterien definiert, die abhängig von dem Grad der Verengung (Stenosierung) zu einer Minderdurchblutung des entsprechenden Herzmuskelareals führt. Dadurch entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf, die Myokardischämie.

Das Leitsymptom von Patienten mit KHK ist die Angina Pectoris (AP), die als retrosternaler Schmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, Hals, Rücken und Unterkiefer imponiert.

Im Vergleich zu Männern haben Frauen öfter ``atypische`` Symptome, was die Diagnostik und die Behandlung der KHK verzögern kann (Khamis, Ammari, & Mikhail, 2016).

Die stabile AP ist ein durch körperliche oder psychische Belastung hervorgerufener thorakaler Schmerz, der in Ruhe oder nach sublingualer Nitroglyceringabe innerhalb von 2-3 min wieder verschwindet. Als instabile AP wird jede neu aufgetretene AP, in Ruhe aufgetretene AP oder gehäufte AP-Anfälle mit/ohne zunehmende Intensität definiert. Typisch ist ein verzögertes Ansprechen auf Nitroglyceringabe und das Auftreten von vegetativer Begleitsymptomatik.

Eine anginaäquivalente Symptomatik ist auch Luftnot (Dyspnoe) (Erdmann, 2011; Reihe, 2018).

Heutzutage erleidet eine beträchtliche Anzahl von Patienten ein akutes Koronarsyndrom (ACS) oder plötzlichen Herztod. Das ACS ist ein Sammelbegriff, der eine lebensbedrohliche Situation umfasst, die sich aus der myokardialen Ischämie ergibt. Dazu gehören Manifestationen wie akuter Myokardinfarkt und instabile Angina (Falk, Nakano, Bentzon, Finn, & Virmani, 2013).

Die Erhöhung des Troponins, ein spezifischer kardialer Marker für muskulären Sauerstoffmangel, unterstützt die Diagnose Myokardinfarkt. Hierbei wird entsprechend anhaltender Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) der ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) vom Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) unterscheiden (Reihe, 2018).

1.1.1 Pathogenese

Die Pathogenese der koronaren Herzerkrankung bezieht sich auf die Atherosklerose.

Das ist ein komplexer entzündlicher Prozess, der als schwerwiegendste Folge einen transmuralen MI bei ca. 300.000 Menschen in Deutschland verursacht, von denen jeder zweite tödlich läuft (Barton, Grüntzig, Husmann, & Rösch, 2014; Erdmann, 2011; Libby et al., 2019; Reihe, 2018).

Atherosklerose wird stark von Risikofaktoren wie Erhöhung des Gesamtcholesterinspiegels, Bluthochdruck, Zigarettenrauchen, Übergewicht, erhöhter Blutzuckerspiegel, Bewegungsmangel, Stress, Familienanamnese und linksventrikuläre Hypertrophie beeinflusst. Der Pathomechanismus beinhaltet ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen.

Eine geschädigte Endothelfunktion, insbesondere an den Stellen mit hoher mechanischer Belastung, führt zum Eintritt von LDL (Low-Density-Lipoprotein) in die Intima, zu dessen Oxidation und zur Bildung von Schaumzellen. Die Schaumzellbildung erfolgt durch die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen aus Endothelzellen, die zur Adhäsion von Makrophagen, T-Lymphozyten und oxidiertem LPL führen. Die fibrotische Transformation mit Fettdegeneration und Nekrose bildet Plaque, die abhängig von ihrer Wachstumsart als luminal oder adluminal eingeteilt wird. Die intraluminal wachsende stenosierende Plaqueläsion führt zu Ischämie und Angina Pectoris. Es wird durch einen kleinen Lipidkern und eine dicke fibröse Kappe gebildet. Eine nach adluminal wachsende, vulnerable Plaque wird stattdessen durch einen lipidreichen Kern und eine dünne fibröse Kappe gebildet. Da diese Plaque rupturgefährdet ist, wird sie auch als "instabile Plaque" bezeichnet. Die Stenose bei der instabilen Plaque ist nicht ischämisch relevant, es besteht allerdings die ständige Gefahr eines Gefäßverschlusses durch einen Bruch (Ruptur). Bei einer Plaque-Ruptur oder Plaque-Erosion werden thrombogene Substanzen freigesetzt, die zur Entstehung eines transluminalen Thrombus mit anschließendem ACS führen können (Erdmann, 2011; Libby et al., 2019; Reihe, 2018; Schoenhagen, White, Nissen, & Tuzcu, 2003).

Ein durch Plaque-Ruptur auftretendes ACS ist bei Männern häufiger als bei Frauen zu sehen. Im Gegensatz dazu tritt Plaque-Erosion bei Frauen im Alter von 50 Jahren häufiger auf (Falk et al., 2013).

1.1.2 Bildgebende Verfahren

Die Koronarangiographie ist nach wie vor der Goldstandart in der Diagnostik der KHK. Sie dient der direkten Darstellung des Lumens der Herzkranzgefäße sowie ggf. koronarer Bypass-Gefäße durch die Verabreichung von Röntgen-Kontrastmittel.

Sie gibt Auskunft über das Vorhandensein, das Ausmaß und die Lage von obstruktiven Läsionen als Folge einer koronaren Herzkrankheit.

Neben der Darstellung der Herzkranzgefäße kann ergänzend eine Kontrastmittel-Injektion durchgeführt werden, welche eine Beurteilung von Größe, Funktion und Wandbewegung der linken Herzkammer erlaubt. Diese Diagnostik ist von entscheidender Bedeutung für das therapeutische Vorgehen (Erdmann, 2011; Reihe, 2018).

Mithilfe der Koronarangiographie erfolgt eine quantitative und qualitative Beurteilung der ISR. Sie ermöglicht nicht nur die Bestimmung des ISR-Schwergrades sondern auch des morphologischen Musters nach Mehran Klassifikation. Diese ermöglicht eine Bewertung der Notwendigkeit einer Revaskularisierung (F. Alfonso et al., 2014; Mehran et al., 1999).

Als wichtige diagnostische intravaskuläre Bildgebung spielt neben der Koronarangiographie ebenfalls die optische Kohärenztomografie (OCT) und der intravaskuläre Ultraschall eine enorme Bedeutung. Die optische Kohärenztomografie ist dem intravaskulären Ultraschall (IVUS) sehr ähnlich. Im Unterschied zu IVUS, welcher eine schallbasierte Technik ist, verwendet OCT Nahinfrarot-Licht für eine präzise Analyse der inneren Gewebe- und Mikrostrukturen in der Arterienwand im Bereich von 10-20 Mikron sowie für eine genauere Beurteilung von Stent- und pathologischen Prozessen (Prati et al., 2012; Francesco Prati et al., 2010; Tearney et al., 2012). Die OCT ist ein wichtiger Teil in der Beurteilung restenotischen Gewebes und ein prognostisches Mittel der langfristigen Ergebnisse der PCI (siehe Abschnitt 1.2).

1.1.3 Interventionelle Therapie der KHK

Die Perkutane koronare Intervention (PCI) ist heute eine weit verbreitete Methode zur Revaskularisierung dafür geeigneter Stenosen der epikardialen Koronararterien bei Patienten mit symptomatischer KHK.

Die PCI ermöglicht eine Aufdehnung der stenosierenden Läsionen ggf. mit einer gleichzeitigen Stentimplantation. Mit der perkutanen Koronarintervention, die bei richtiger Indikation angewendet wird, kann heute in 95% der Fälle ein angiographisch gutes Primärergebnis erreicht werden, wodurch die Symptome der Angina Pectoris verschwinden. Selbst sehr komplexe und schwer zugängliche Koronarläsionen (Bifurkationen, chronische Okklusionen) können erfolgreich behandelt werden, was zu einer breiten Anwendung in der Kardiologie geführt hat (Erdmann, 2011; Lapp, 2019; Parsi & Parsi, 2001).

Andreas Grüntzig entwickelte ein Funktionsgerät, das eine Stenose aus dem Lumen durch Druck mittels eines Ballons an der Katheter-Spitze ausdehnte. Er führte am 16. September 1977 die erste koronare Ballon-Angioplastie an einem wachen Patienten durch. Die ersten nicht steuerbaren Ballonkatheter waren steif und dickwandig, sodass zunächst nur proximale Stenosen erreicht werden konnten. Es sollte kein Atmosphärendruck über 6 atm angelegt werden, um einen Ballonbruch zu vermeiden (Barton et al., 2014; Braunwald, 2003; R. A. Byrne et al., 2015; Lapp, 2019).

Durchführung einer Koronarangioplastie:

Ein Führungskatheter wird über die Arteria femoralis oder Arteria radialis unter Durchleuchtungskontrolle im Koronarostium platziert. Der flexible, steuerbare Intrakoronardraht wird nach intravenöser Gabe von Heparin durch den Führungskatheter über die Stenose geschoben. Über den liegenden Intrakoronardraht wird der Ballonkatheter mit einem Ballon am distalen Ende bis in die Stenose vorgebracht und anhand seiner Markierungen so platziert, dass das stenosierte Segment voll abgedeckt wird. Die Länge des Ballons richtet sich nach der Länge des stenosierenden Gefäßabschnitts, die mithilfe der QCA oder visuell abgeschätzt wird. Der Ballon wird im Stenosebereich bei einem atmosphärischen Druck aufgedehnt, der sich nach dem Compliance-Verhältnis des Ballons richtet. Die Dilatationszeit hängt von den Beschwerden des Patienten und EKG-Veränderungen ab (Erdmann, 2011; Reihe, 2018).

1.1.3.1 *Alleinige Ballonangioplastie*

Ein wesentliches Problem der alleinigen Angioplastie ist die hohe Rate von Komplikationen. Je komplexer die Stenosemorphologie, desto höher ist die Dissektionswahrscheinlichkeit und dadurch auch die Gefahr dissektionsbedingter akuter Gefäßverschlüsse und Restenosen.

Pathogenetisch spielen die nachfolgend aufgeführten Faktoren eine wichtige Rolle bei der Bildung einer Restenose nach Ballondilatation (Erdmann, 2011; Forrester, Fishbein, Helfant, & Fagin, 1991; A. Kastrati, Schomig, Dietz, Neumann, & Richardt, 1993; Lapp, 2019):

- ein Lumenverlust innerhalb der ersten Minuten nach Dilatation durch elastische Rückstellkräfte des aufgedehnten Gefäßes, sog. elastischer Recoil
- die Thrombusbildung und Thrombusorganisation an der Dilatationsstelle
- die Intimahyperplasie durch die Modulation und die Vermehrung medialer glatter Muskelzellen
- verändertes Remodeling-Verhalten

Die mit der alleinigen Angioplastie verbundenen Probleme führten zur Entwicklung der koronaren Gefäßstützen, deren Wirkungsprinzip in der Schaffung eines größeren Gefäßlumens durch Beseitigung des Dissektionslumens und aktive Hemmung der Intimahyperplasie besteht.

1.1.4 *Entwicklung der koronaren Stents und medikamentbeschichteten Ballons*

Intrakoronare Gefäßstützen werden als zylindrische, hohle Röhren mit variablem Design bezeichnet, die kathetergestützt in Gefäßstenosen implantiert werden können, um das Lumen wieder zu vergrößern. Je nach Art der Anwendung unterscheiden sich die ballonexpandierbaren und selbstexpandierbaren Stents. Die am häufigsten verwendeten ballonexpandierbaren Stents werden intravaskulär durch schrittweises Aufblasen des Ballons in das Läsionssegment eingebracht. Nach Aufweitung des Lumendurchmessers wird der Ballonkatheter abgelassen und entfernt. Der dort verbleibende Stent ermöglicht die Revaskularisierung des gewünschten Segments (De Beule et al., 2008).

1.1.4.1 Bare-Metal Stents (BMS)

Der erste unbeschichtete selbstexpandierbare Stent aus Edelstahl wurde im Jahr 1986 implantiert (Sigwart, Puel, Mirkovitch, Joffre, & Kappenberger, 1987). Die Verwendung von BMS-Stents hat die Restenoserate deutlich reduziert, aber die Kardiologen waren immer noch mit klinischen Problemen konfrontiert. Erstens wurden die Intima und die glatten Muskeln schwer verletzt, was zur Entwicklung einer neointimalen Hyperplasie führte. Zweitens wurde eine signifikante Anzahl von Patienten mit akutem Gefäßverschluss durch Stentthrombose identifiziert. Drittens wurde ein spätes Stentversagen aufgrund einer In-Stent-Restenose beobachtet. Ein Verständnis der Mechanismen des neointimalen Wachstums nach BMS sowie ein nach wie vor hohes Komplikationsrisiko haben zur Entwicklung von medikamentenfreisetzenden Stents geführt (R. A. Byrne et al., 2015; Andrew Farb & Boam, 2007).

1.1.4.2 Drug-Eluting Stents (DES)

Medikamentenfreisetzende Stents setzen antiproliferative Wirkstoffe aus Polymerbeschichtungen an der erkrankten Stelle frei (Nikam, Steinberg, & Steinberg, 2014). Im Vergleich zu BMS führte dies zu einer Reduktion von notwendigen Revaskularisierungen und der Häufigkeit des Stentversagens.

1.1.4.2.1 Aufbau

Die meisten DES sind ähnlich aufgebaut und bestehen aus drei Komponenten (*Dangas et al., 2010; Lapp, 2019; Niccoli, Montone, Ferrante, & Crea, 2010*):

I. Stent Materialien

Die Verwendung unterschiedlicher Materialien wie Edelstahl, Kobalt-Chrom, Platin-Chrom hat die Funktion eine Stützkraft im Bereich der Stenose zu erschaffen.

Zusätzlich existieren resorbierbare Gefäßstützen aus Polymeren auf Milchsäurebasis oder aus Magnesiumlegierungen. Eine geringere Zelladhäsion durch

Oberflächenbearbeitung und Beschichtung ermöglicht einen geringeren

Proliferationsreiz, geringere Thromboseneigung und die Medikamentenanhaftung.

Weiterhin sind die dünnen Stents von Vorteil.

II. Trägersubstanz

Auf der Metalloberfläche des Stents wird eine Trägersubstanz abgelagert, deren Funktion darin besteht, das Medikament aufzunehmen und es über Wochen intrakoronar kontrolliert freizusetzen. Die Elastizität dieser Trägersubstanz hilft bei der Stentimplantation, um dafür zu sorgen, dass die Partikel intakt bleiben (Iakovou et al., 2005). Das Trägermaterial für das antiproliferative Medikament kann entweder biostabil (z.B. Xience VTM, CypherTM, PromusTM und EndeavorTM) oder resorbierbares Polymer (z.B. AbsorbTM) sein. Die neueste Generation enthält Rapamycin und Probucol auf einem mikroporösen Stentgerüst (R. A. Byrne et al., 2009; Pacetti, 2006).

In der Regel ist die Trägersubstanz polymerbeschichtet, aber es sind auch polymerfreie medikamentenbeschichtete Stents erhältlich.

III. Medikamente

Der hoch lipophile Wirkstoff führt zu einer Immunsuppression (Sirolimus und Everolimus) und zu einer Migrationshemmung der glatten Muskulatur (Paclitaxel).

Die richtige Modulation der Wirkstofffreisetzung in Dosis und Zeit ermöglicht einen normalen arteriellen Endothelialisierungsprozess ohne übermäßiges neointimales Wachstum. Eine Sonderform von Stents ist der antikörperbeschichtete Stent, der endotheliale Progenitorzellen bindet, was zu einer raschen Endothelialisierung führt (M. Joner et al., 2006).

1.1.4.2.2 Drug-Eluting-Stents der 1. Generation

DES der ersten Generation sind Sirolimus-beschichtete Stents (SES) und Paclitaxel-beschichtete Stents (PES), die auf einer Kombination aus einer metallischen Plattform, einem haltbaren biokompatiblen Polymer und einem antiproliferativen Medikament basieren. Obwohl die antirestenotische Wirkung bei SES langanhaltend ist, werden 75% des Medikaments in den ersten 10 Tagen aufgrund des Polymers freigesetzt (Daemen et al., 2006). Im Vergleich zu BMS erwies sich SES nach fünf Jahren in einer gepoolten Analyse von vier randomisierten kontrollierten Studien hinsichtlich des klinischen Ergebnisses als

wirksamer. In der Gruppe der mit SES behandelten Patienten wurde eine signifikante Verringerung der Rate der Revaskularisierung der Zielgefäße beobachtet (Caixeta et al., 2009).

Es wurde auch nachgewiesen, dass ein polymerbeschichtetes PES dem BMS bei der Nachbeobachtung nach sechs und zwölf Monaten überlegen war (Grube, Hauptmann, Buellfeld, Lim, & Abizaid, 2005).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei bedeutenden unerwünschten kardialen Ereignissen zwischen den beiden Stents (Galloe et al., 2008). Die Anzahl von notwendigen wiederholten Revaskularisierungen ohne Zunahme von Tod oder Myokardinfarkt (MI) wurde halbiert und stellte damit einen großen Fortschritt dar (Biondi-Zoccai et al., 2006). Es gab jedoch zwei große Probleme bei der Verwendung dieser Stents:

- I. die unvollständige Reendothelialisierung durch Auslösung chronischer Entzündungsreaktionen
- II. die erhöhte Stentthrombogenität durch Aktivierung von Tissue Faktor (TF).

Um eine bessere arterielle Heilung, eine langfristige Verminderung des Stent-Thromboserisikos, eine Reduktion der Zielläsion-Revaskularisierung (TLR) und sowie geringere Dauer der dualen Antiplättchentherapie zu erreichen, erfolgte die Weiterentwicklung neuerer Stents, der sog. 2. Generation DES.

1.1.4.2.3 Drug-Eluting-Stents der 2. Generation

Hier gehören Zotarolimus-beschichtete Stents (ZES), Everolimus-beschichtete Stents (EES) und Biolimus-A9-beschichtete Stents. Diese Generation hat feinere, dünnere Stentstreben, die aus einer Kobalt-Chrom-Stentplattform hergestellt sind und mit einem höheren Grad an Reendothelialisierung und Flexibilität assoziiert sind. Diese Neuerung ist sowohl in der Reduktionsrate von ST als auch in der mechanischen Leistung von Vorteil (Dangas et al., 2010; Iakovou et al., 2005; Joner et al., 2008).

Serruys et al. zeigten, dass das von einem haltbaren Polymer auf einem Kobalt-Chrom-Stent eluierte Everolimus das neointimale Wachstum nach sechs Monaten im Vergleich zu einem identischen blanken Metallstent wirksam unterdrückt (Serruys et al., 2005). In der folgenden Studie wurde die Überlegenheit des Everolimus-eluierenden Stents gegenüber dem

Paclitaxel-eluierenden Stent in Bezug auf den Spätverlust des In-Stents nachgewiesen (Serruys et al., 2006).

Die DES der zweiten Generation mit besserem Stentdesign und Freisetzungskinetik haben vielversprechende Ergebnisse gezeigt und erwiesen sich als wesentlich wirksamer und sicherer als die DES der ersten Generation.

1.1.4.3 Bioresorbable Scaffolds (BRS)

Der erste BRS, der beim Menschen eingesetzt wird, ist der Igaki-Tamai Stent (Felix et al., 2018; Wiebe, Nef, & Hamm, 2014). Die Eigenschaften dieser bioresorbierbaren Gerüste beruhen auf der mechanischen Unterstützung, einer verminderten chronischen Entzündungsreaktion, der Vasomotorik, der leichteren Intervention bei der Atheroskleroseentwicklung und der Visualisierung durch MSCT oder MRI. Bioresorbierbare vaskuläre Scaffolds (BVS), die bisher am häufigsten verwendete BRS, bestehen aus bioresorbierbarem Material (Poly-L-Milchsäure - PLLA). Seit 2006 wurden weltweit mehr als 600 BVS Absorb TM in klinischen Studien wie ABSORB Cohort A/Cohort B, ABSORB Extend und ABSORB II bei teilnehmenden Patienten eingesetzt und im Jahr 2012 auf den europäischen Markt gebracht (Felix et al., 2018; Masiero, Fovino, Schiavo, Ueshima, & Abdelhaleem, 2018; Rzeszutko, Depukat, & Dudek, 2013).

Mithilfe des intravaskulären Ultraschalls wurde festgestellt, dass der Zeitraum für den vollständigen Abbau etwa drei Jahre dauerte. Das modifizierte Design und die neuen mechanischen Eigenschaften dieser bioresorbierbaren Stents erforderten nicht nur eine quantitative angiographische (QCA) Größenbestimmung des Gerüsts vor der Implantation, sondern auch erfahrene und trainierte interventionelle Kardiologen, um Fehlanlagerungen und Gefäßverletzungen zu vermeiden. Da die Streben für Röntgenstrahlen unsichtbar sind, sollte die Implantation nur in Gegenwart von Platinmarkierungen an beiden Enden des BVS durchgeführt werden. Eine post-interventionelle angiographische oder intravaskuläre Kontrolle mithilfe vom IVUS oder OCT war erforderlich (Rzeszutko et al., 2013).

Felix et al. 2018 verglichen das Ergebnis von BVS-Absorb mit der zweiten DES-Generation bei Patienten mit KHK bei einem Follow-up über zwölf Monate. Obwohl das Risiko für die Gesamtmortalität gleich war, hatten BVS-behandelte Patienten ein höheres Risiko für

Zielläsion-Versagen, Myokardinfarkt, Zielläsion-Revaskularisation und Thrombose als die zweite Generation von DES.

Das Risiko für diese Komplikationen blieb in den kommenden Jahren hoch. Es war ungeklärt, ob die Implantationstechnik (adäquate Größenbestimmung, Hochdrucknachdilatation) oder eine verlängerte duale antithrombotische Therapie zu einer Reduktion dieser Komplikationen führen konnte. Die erste randomisierte Studie mit einem Zeit-Follow-up von drei Jahren nach der BVS-Implantation zeigte ebenfalls einen signifikant höheren späten Luminalverlust als die zweite Generation DES und eine höhere Rate der Ziel-Läsion-Revaskularisierung (TLR)(Felix et al., 2018; Masiero et al., 2018; Serruys et al., 2016). Eine systematische Meta-Analyse-Studie mit einer Langzeitbeobachtung von fünf Jahren berichtete über unerwünschte ischämische Ereignisse in den ersten drei Jahren bei Verwendung von BVS. Zwischen dem dritten und fünften Jahr waren diese Ereignisse signifikant reduziert, so dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem DES der zweiten Generation und dem BVS der ersten Generation gab (Stone et al., 2019).

Damit BVS als gute Alternative zu DES in der KHK-Therapie akzeptiert wird, sollte auch in anderen zuverlässigen Studien nachgewiesen werden, dass DES und die neuen Generationen des BVS vergleichbare Ereignisse erreichen.

1.1.4.4 Drug-Coated Balloon (DCB)

Der DCB ähnelt im Aufbau einem Standard-Angioplastie-Katheter, ist aber mit einer Kombination aus einem antiproliferativen Medikament und einer Trägersubstanz beschichtet. Da es sich bei dem DCB um eine nicht-stentbasierte Methode zur antiproliferativen Medikamentenverabreichung ohne Linderung der Stenose handelt, sollten die Läsionen vor dem Einsatz des DCB 30-60 Sekunden lang mit einer Standard-Ballonangioplastie vorbehandelt werden, um einen adäquaten Medikamententransfer zu ermöglichen (R. A. Byrne, Joner, Alfonso, & Kastrati, 2014).

Im Gegensatz zum medikamentbeschichteten Stent, der niedrig dosierte Medikamente langsam freisetzt (Fattori & Piva, 2003), gibt der medikamentbeschichtete Ballon das Medikament innerhalb einer Minute nach dem Aufblasen an die Gefäßwand ab. Außerdem stellt der DCB eine besonders attraktive Behandlungsoption dar, da er günstige

angiographische Ergebnisse liefert, ohne dass neue Stentschichten hinzugefügt werden müssen (Fernando Alfonso et al., 2014; Cremers et al., 2009; Bruno Scheller et al., 2004).

Die meisten der verfügbaren Daten beziehen sich auf einen spezifischen Ballon mit einer Beschichtung aus Paclitaxel (PCB). Durch Stabilisierung der Mikrotubuli hemmt Paclitaxel die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen und die Sekretion extrazellulärer Matrix (Buerke et al., 2007; Bruno Scheller et al., 2004). Darüber hinaus deuten solche multifunktionellen Wirkmechanismen darauf hin, dass die Untergruppe der an glatten Muskelzellen besonders reichhaltigen in-Stent-Restenose-Läsionen, die meist in homogenen Restenosen zu finden sind, für die PCB-Behandlung besonders geeignet ist.

Der DCB wurde auch mit BMS (aufgrund der mechanischen Unterstützung) kombiniert, um einen schnellen antiproliferativen Effekt zu fördern, die akuten mechanischen Komplikationen der Ballonangioplastie zu überwinden und möglicherweise die Dauer der doppelten Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten, die für DES ungeeignet sind, zu verringern (Loh, Barbash, & Waksman, 2013).

Obwohl dieser Ansatz im Vergleich zur POBA zu besseren klinischen Ergebnissen führte, war die Kombination von BMS- und DCB-Behandlungen in randomisierten Studien im Vergleich mit DES und BMS allein weniger erfolgreich (Belkacemi et al., 2012; Liistro et al., 2013). Auf der anderen Seite zeigte sich bei Diabetikern, die mit PEB gefolgt von BMS therapiert wurden, ein signifikant besseres Ergebnis als mit BMS allein welches mit der DES-Behandlung vergleichbar zu sein schien (Mieres et al., 2012).

Unverdoben et al. zeigten gute angiographische Daten bei der Behandlung kleiner Koronargefäße mit einem Paclitaxel-Iopromid-beschichteten Ballon in einem Follow-up von drei Jahren (Unverdoben et al., 2013). Eine weitere Studie demonstrierte die Vorteile des Einsatzes eines DCB als Ergänzung zu POBA bei de-novo-Koronarläsionen. Hier wurde ein hoher prozeduraler Erfolg mit niedrigen MACE-Raten bei der mittelfristigen Nachsorge präsentiert und es wurde eine attraktive Alternative für die Revaskularisierung von Patienten geboten, die ungeeignete Kandidaten für medikamentenbeschichtete Stents sind (Waksman et al., 2013).

Die Ergebnisse von Studien, die sich auf die Behandlung von Seitenästen und Hauptästen bezogen, schienen im Vergleich zu BMS und DES nicht zugunsten von DCB auszufallen und DES zeigten bessere angiographische Ergebnisse als DCB und BMS (Stella et al., 2012).

Dennoch bietet die medikamentenbeschichtete Ballontechnologie heute einen vielversprechenden neuen Ansatz für die Behandlung von Koronarerkrankungen, insbesondere im Bereich der In-Stent-Restenose, bei der eine zusätzliche Stentschicht vermieden wird.

1.1.5 Stent Thrombose (ST)

Die koronare Stent-Thrombose ist eine meist frühe post-interventionelle seltene aber lebensbedrohliche Komplikation, die sich klinisch mit ischämischen EKG-Veränderungen im Zielgefäßgebiet präsentiert (Windecker & Meier, 2007). Der thrombotische Verschluss ist das Ergebnis entzündlicher histopathogenetischer Prozesse, deren Bestandteile ein plättchenreicher Thrombus, Fibrinfragmente sowie neutrophile und eosinophile Leukozyten sind (Riegger et al., 2016). Eine ST wurde als angiographische Feststellung des teilweisen oder vollständigen Gefäßverschlusses innerhalb 30 Tagen nach der Implantation, als plötzlicher Herztod oder postprozeduraler MI ohne Hinweis einer anderen Koronarläsion definiert (Iakovou et al., 2005). Erst im Jahre 2006 wurde das ST-Auftreten nach Stentimplantation von einer Expertengruppe zeitlich und diagnostisch genau unterteilt (R. A. Byrne et al., 2015).

Zeitlich:

- I. Akute ST → innerhalb von 24 Stunden nach Stentimplantation
- II. Subakute ST → mehr als 24 Stunden bis 30 Tage nach Stentimplantation
- III. Späte ST → 31 Tage bis 1 Jahr nach Stentimplantation
- IV. Sehr späte ST → länger als 1 Jahr nach Stentimplantation

Nach diagnostischen Kriterien:

- I. Definitive ST → Vorliegen eines ACS mit angiographischem oder autoptischem Nachweis von Thromben mit/ohne totalen Gefäßverschluss
- II. Wahrscheinliche ST → Nachweis eines Myokardinfarkts im Versorgungsbereich der gestenteten Koronararterie ohne bestätigende Koronarangiographie oder jeder ungeklärte Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Stentimplantation
- III. Mögliche ST → jeder ungeklärte Tod mindestens 30 Tagen nach der Stentimplantation

Patientenbezogene Faktoren wie Diabetes mellitus, ungeeignete Beendigung der DAPT, genetische Merkmale oder komorbide Malignität beeinflussen die arterielle Heilung und damit die ST-Entwicklung (Baran et al., 2011; R. A. Byrne et al., 2015; Luscher et al., 2007; Raber et al., 2018; van Werkum et al., 2009). Es konnte gezeigt werden, dass es eine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der medikamentösen Therapiekontrolle und dem Risiko einer ST nach DES-Implantation gibt. Das Absetzen von DAPT in den ersten Monaten nach der Implantation wurde

als ein negativer Prädiktor der ST-Entwicklung beschrieben (de la Torre-Hernandez et al., 2008; Iakovou et al., 2005; Kuchulakanti et al., 2006). Es ist jedoch unsicher, ob eine verlängerte Medikation über mehr als 6 Monate, die mit inneren Blutungen assoziiert ist, die ST-Rate verbessert (Moreno et al., 2005; Schulz et al., 2009).

Prozedurale Risikofaktoren wie morphologisch komplexe Läsionen und die Unterdimensionierung des Stents durch Verkalkung oder Fehleinschätzung durch den Chirurgen beeinflussen die Entwicklung einer ST negativ (van Werkum et al., 2009). Weiterhin erhöht die Stent-Gesamtlänge das ST-Risiko mit jeder Verlängerung von 1 mm um den Faktor 1,03 (Iakovou et al., 2005). Ein weiterer wichtiger Prädiktor ist offenbar das Re-Stenting oder die Revaskularisierung der In-Stent-Restenose (Mauri et al., 2007).

Der wichtigste Zusammenhang besteht jedoch mit den Stenttyp-bezogenen Faktoren (R. A. Byrne et al., 2015), da dadurch die unterschiedlichen biologischen Mechanismen induziert werden. Zwischen drei verschiedenen Stent-Typen, BMS, 1. Gen. DES und 2. Gen. DES, die innerhalb von drei Jahren hinsichtlich der ST-Rate (%) verglichen wurden, erwies sich der DES der ersten Generation als am wenigsten effektiv (Tada et al., 2013). Dies könnte durch die anhaltend fehlende Strebenabdeckung (Joner et al., 2008) und die daraus resultierende verzögerte arterielle Heilung erklärt werden. Eine verzögerte arterielle Heilung beschleunigt neoatherosklerotische Prozesse und erhöht damit auch das Risiko der ST-Entwicklung (Park, Kang, Virmani, Nakano, & Ueda, 2012). Im Vergleich zur 1. Gen. DES zeigte sich bei BMS unabhängig von der Implantationsdauer eine signifikant höhere Reendothelialisierung (M. Joner et al., 2006) und geringere ST-Raten (A. Farb, Burke, Kolodgie, & Virmani, 2003; M. Joner et al., 2006).

Der Erfolg von 2. Gen. DES steht im Zusammenhang mit früherer Endothelheilung und verzögerten neoatherosklerotischen Prozessen, die pathologisch (Joner et al., 2008) und im Rahmen einer intravaskulären Bildgebung bewertet wurden (Barlis et al., 2010).

Obwohl ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Restenose bei BMS im Vergleich zum 2. Gen. DES besteht, sind beide Stenttypen mit einem ähnlichen Risiko für ST assoziiert (Kolandaivelu et al., 2011; Mauri et al., 2007; Tada et al., 2013). Aufgrund der verbesserten Sicherheit und Wirksamkeit sind 2. Gen. DES heute die am häufigsten verwendeten Stents.

1.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine innovative intravaskuläre in vivo Bildgebungsmethode, die eine große klinische Bedeutung besonders in der Kardiologie und Ophthalmologie hat. In den 1970er Jahren versuchten Kardiologen Wege zu finden, wie man Herzkranzgefäße in vivo untersuchen kann. Die erste nützliche bildgebende Modalität für die Gefäß- und Stent- Analyse war der intravaskuläre Ultraschall (IVUS).

Die relativ niedrige Auflösung (100 μm) und die schallbasierte Bildgebungstechnik des IVUS schränkten jedoch die Visualisierung mikroskopischer Strukturen der Koronararterie ein (Bom, Lancée, & Van Egmond, 1972; Kawase et al., 2005).

Das Konzept der OCT ist sehr ähnlich dem des intravaskulären Ultraschalls. Beide liefern Querschnittbilder des Gefäßes durch das Messen der Verzögerungszeit von optischen Echos, die von unterliegenden Strukturen reflektiert werden. Im Unterschied zu IVUS, welcher eine schallbasierte Technik ist, verwendet OCT Nahinfrarotlicht für eine präzise Analyse der inneren Gewebe und Mikrostrukturen.

Die OCT ist geeignet, um mikroskopische pathologische Veränderungen zu visualisieren und ist ein wichtiger Teil in der Beurteilung der langfristigen Ergebnisse von PCI (Francesco Prati et al., 2010; Roleder et al., 2015; Tearney et al., 2012).

1.2.1 Time-Domain-OCT versus Frequency-Domain-OCT

Die optische Zeitbereichskohärenztomographie (Time-Domain-OCT) und die optische Frequenz- oder Fourierbereichskohärenztomographie (Frequency-Domain-OCT) sind zwei Haupttechnologien in OCT-System die zur Analyse des Nahinfrarot-Interferenzsignals verwendet werden (Choma, Sarunic, Yang, & Izatt, 2003).

Beide Systeme verwenden einen Referenzarm und ein Interferometer als die zentrale Einheit des OCT-Systems, um Echozeitverzögerungen von Licht zu erfassen.

Der von der Lichtquelle erzeugte Lichtstrahl wird durch das Interferometer auf einen Referenzarm und auf die Gewebeprobe über eine dünne Glasfaser gespalten.

Die reflektierten Lichtsignale des Gewebearms und des Referenzarms werden über denselben Weg zurück in den Strahlenteiler geleitet und dort erneut kombiniert.

Der Photodetektor erfasst deren Interferenzmuster, dessen Frequenz- und Amplitudendaten der Tiefe des analysierten Gewebes entspricht (Kubo et al., 2008; Kubo et al., 2012; Francesco Prati et al., 2010; Yamaguchi et al., 2008).

Der Referenzarm im TD-OCT wird durch einen beweglichen Spiegel mit kalibrierten Veränderungen programmiert, um Echoverzögerungen zu erzeugen.

Hier wird eine Interferenzsignaländerung gemessen, die durch eine Wellenlänge von nIR-Licht gleichzeitig erzeugt wird. Im Gegensatz dazu misst FD-OCT das Interferenzsignal des gesamten nIR-Lichtspektrums zu einem Zeitpunkt. Das ermöglicht eine deutliche Geschwindigkeitserhöhung der Bilderfassung bei der Verwendung der FD-OCT.

Das Verständnis für die anderen Vorteile von FD-OCT hängt mit der Blutverdrängungsmethode aus dem Gefäßlumen zusammen (Bezerra, Costa, Guagliumi, Rollins, & Simon, 2009).

1.2.2 Blutverdrängungsmethode

Da die korpuskulären Strukturen im Blut zu einer starken Lichtreflexion führen und somit die Lichtwellen das Gewebe nicht vollständig erreichen, ist eine Blutverdrängung aus dem Gefäßlumen oder dem OCT-Katheter sowie eine ausreichende Spülung mit transparentem Kontrastmittel während des OCT-Verfahrens für eine optimale Auswertung der aufgenommenen Bilder unbedingt erforderlich (Bezerra et al., 2009; Roleder et al., 2015). In mehreren früheren Studien wurde durch Kochsalzlösungsspülungen durch den Koronarführungskatheter eine Blutverdrängung für wenigen Sekunden versucht. Der Nachteil hiervon war die Unmöglichkeit längere arterielle Segmente darzustellen (Jang et al., 2002). Es stellte sich aufgrund dessen die Frage, welche effektiven Methoden verfügbar sind, ein Koronargefäß blutleer zu halten, während die OCT-Bildgebung stattfindet.

Zu Beginn kam die Okklusionstechnik zur Anwendung, bei welcher durch Aufblasen eines Okklusionsballons proximal der zu untersuchenden Region am Zielgefäß und anschließender Spülung mit Natrium-Chlorid-Lösung, die automatisch in weniger als einer Minute stoppt, um Herzrhythmusstörungen zu vermeiden, die Blutleere erreicht wurde. Allerdings existieren drei wichtige Einschränkungen: erstens die Unmöglichkeit Läsionen länger als 30mm darzustellen, zweitens die beeinträchtigte Bildklarheit aufgrund einer undichten Okklusion oder gut entwickelten Kollateralen und drittens eine ungeeignete Bildgebung für die Gefäßostien (<15mm vom Hauptstamm).

Die neuere nicht-okklusive Technik erfordert weniger Einschränkungen.

Hier wird ein Führungsdraht über die zu erfassende Läsion vorgeschoben und anschließend erfolgt ein Rückzug mit der höchsten verfügbaren Geschwindigkeit. Ein proximaler Ballonverschluss ist nicht notwendig.

Gleichzeitig erfolgt die Spülung mit einer viskosen iso-osmolaren Flüssigkeit über den Führungskatheter, wobei die Flüssigkeitsviskosität zur Verlängerung der Blutverdrängung beiträgt (Francesco Prati et al., 2010).

Wie bereits erwähnt wurde, ermöglicht FD-OCT Analyse eine schnellere Bilderfassung als die TD-OCT Analyse. Das hat zur Folge eine deutliche Verkürzung der notwendigen Zeit, eine Blutleere im untersuchenden Koronarsegment zu erreichen. Der Hauptunterschied zwischen beiden Systemen besteht darin, dass die FD-OCT-Bildgebung keine Okklusion des Gefäßes erfordert, so dass das Risiko für lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen geringer ist, als die TD-OCT-Bildgebung, die eine Okklusionstechnik unbedingt benötigt (Choma et al., 2003; Prati et al., 2012; Francesco Prati et al., 2010; Tearney et al., 2012).

Daher verwenden aktuelle Systeme der intravaskulären OCT-Bildgebung nur die FD-Analyse (Roleder et al., 2015).

1.2.3 Durchführung einer OCT-Bildgebung

Das OCT-System funktioniert mithilfe eines intrakoronaren OCT-Katheters, einem Dock und einer Konsole. Am OCT-Katheter befindet sich die innen rotierende Sonde, die aus der Lichtquelle, dem Detektor und dem für das Referenzsignal notwendigen Spiegel besteht. Es existieren zwei Arten von OCT-Kathetern: der „Dragonfly“ intravaskuläre Bildgebungskatheter mit zwei röntgenopaken Marker an der Spitze und der proximalen 7mm Sonde und der „Dragonfly“ Duo OCT Bildgebungskatheter mit drei röntgenopaken Marker, von denen der mittlere die Sonde ist (Abbildung 1).

Das Dock, das den OCT-Katheter mit der OCT-Konsole verbindet, bedient einen automatischen Pullback (Rückzug) der Sonde mit einer Geschwindigkeit von 20mm/s. Die Sonde bewegt sich mit einer Rotationsgeschwindigkeit von ca. 100 Umdrehungen/s, um die ganze Zirkumferenz der Koronarien zu erfassen und hat eine Dauer von 2,7s.

Bevor der Pullback der Sonde beginnt, wird der Blutstrom durch eine kontrastmittelgefüllte Spritze ausgehend vom OCT-Katheter gespült, entweder automatisch oder manuell.

Sobald der Pullback beendet ist, kehrt die OCT-Sonde in ihre Ausgangsposition zurück und der Katheter kann aus dem Gefäß entfernt werden. Nach dem Rückzug des OCT-Katheters werden alle aufgenommenen Bilder offline betrachtet.

Je schneller der Pullback stattfindet desto weniger Artefakten entstehen durch die Herzbewegungen. Während eines einzelnen Pullbacks in einem FD-OCT Systems findet eine Koronargefäßaufnahme bis zu 72mm statt (Bezerra et al., 2009; Roleder et al., 2015).

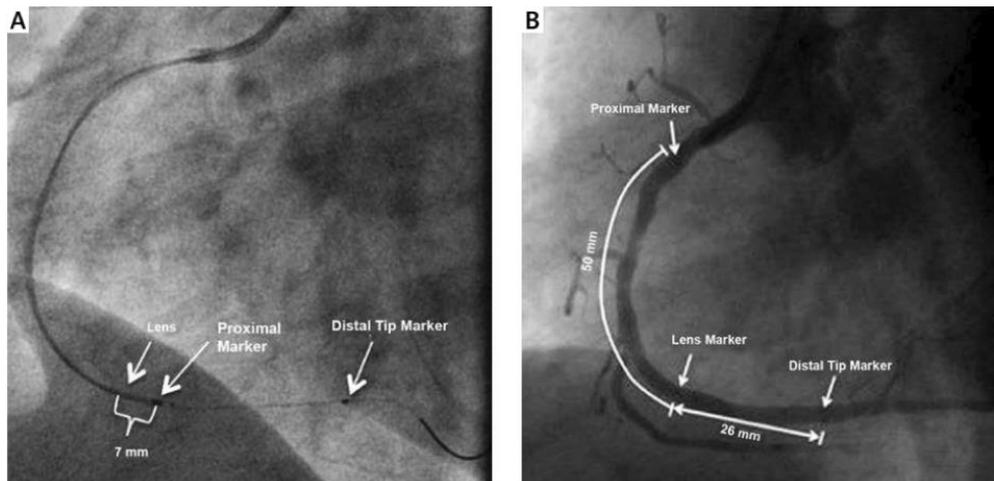


Abbildung 1. Darstellung eines OCT-Katheters in der rechten Koronararterie (RCA) (Roleder et al., 2015)

1.2.4 OCT: Vor- und Nachteile im Vergleich mit IVUS und Limitationen

Es gibt lebhaft Diskussionen über die Vorteile und Nachteile von OCT und IVUS. Aufgrund einer besseren Visualisierung und Differenzierung der mikroskopischen Strukturen wird OCT bevorzugt (Eberhard Grube, Ulrich Gerckens, Lutz Buellesfeld, & Peter J Fitzgerald, 2002; Jang, Tearney, & Bouma, 2001; Kume et al., 2005). Dank einer guten Auflösung der OCT, die zehnmal höher als die des IVUS ist, werden Stent-Überlappungen und -appositionen, beschichtete und unbeschichtete Stentstreben, neointimale Verdickungen, Plaque, verkalkten Läsionen und Thromben in höherer Qualität dargestellt. Darüber hinaus wird OCT für die Auswahl der geeigneten Stentgröße und Stentlänge verwendet. Interessanterweise wird diese Methode auch für die Erkennung einer Angiogenese benutzt, wobei die Mikrogefäße als schwarze Löcher mit einem Durchmesser von 50-100 μm dargestellt werden (Prati et al., 2012; F. Prati et al., 2010; Tearney et al., 2012).

OCT-basierte Messungen sind der Histopathologie ähnlicher als IVUS-basierte Messungen. Eine der bisher größten durchgeführten Post-Mortem-Studien, in der die OCT-Schnittbilder und histologische Bilder von gestenteten Koronargefäßen koregistriert wurden, stellte eine hohe Genauigkeit bei der Erkennung von restenotischen Läsionen fest, welche im Vergleich größer als bei der Detektion von nicht-restenotischem Gewebe war (Lutter et al., 2016).

Die folgende Tabelle zeigt zusammengefasst die Eigenschaften der OCT im Vergleich zum IVUS sowie ihre Limitationen.

OCT Vorteile vs. IVUS	OCT Nachteile und Limitationen
<ul style="list-style-type: none"> - Eine hervorragende Visualisierung und Differenzierung des Lumens und der Arterienwand durch die hohe Bildauflösung (10 x höher als IVUS) - Erkennung von frühesten Stadien der neointimalen Abdeckung. (IVUS: Unterschätzter Prozentanteil der Gewebeabdeckung) - Detektion der Lipidablagerung durch eine Analyse der Zusammensetzung der Neointima - Hohe Genauigkeit der Plaquezusammensetzungsbewertungen. - Direkte Messungen einer Fibrous Cap - Erkennen von Plaque mit Rupturgefahr - Identifizierung des Kalziums mittels nIR-Licht - Beurteilung von implantierten Stents und Stent-Prozessen wie Malappositionen - Bessere Bildgebung von bioabsorbierbaren Gefäßgerüsten als IVUS (Slottow et al., 2008) - Identifikation und Messung von Thromben - OCT-basierte Messungen ähnlicher den histopathologischen Untersuchungen als IVUS-basierte Messungen - Automatisierte OCT-Lumenmessungen (IVUS: Bedarf einer manuellen Korrektur) 	<ul style="list-style-type: none"> - Begrenzung der Eindringtiefe der OCT-Bildgebung fast ausschließlich durch grundlegende optische Eigenschaften des Gewebes als Haupteinschränkung der Technik - Blutverdrängung aus dem Gefäßlumen sowie eine ausreichende Spülung mit transparentem Kontrastmittel während einer OCT-Durchführung (okklusiv oder nicht-okklusiv) - Eine unvermeidliche zusätzliche Kontrastinjektion, die nur eingeschränkt bei Patienten mit renalen Einschränkungen eingesetzt werden kann. - Schlechte Beurteilung einer ostialen Läsion - Unfähigkeit, die Gefäßarchitektur und die äußere elastische Membran zu skizzieren bei einem größerem Lumendurchmesser - Ungenauigkeit bei der Quantifizierung der Plaquebelastung bei einer Dicke von mehr als 1,3-1,5 mm aufgrund der geringen Gewebepenetration - starke Abhängigkeit der Ergebnisse von Artefakten und der Beobachtererfahrung - geringe klinische Erfahrung

Tabelle 1. Zusammengefasste Eigenschaften von OCT im Vergleich zu IVUS sowie ihre Limitationen [4, 22-24, 109-111]

Im Gegensatz zur OCT verwendet der IVUS eine Schallfrequenz von 20-40 MHz und hat eine axiale sowie laterale Auflösung von 150 µm bzw. 300 µm (Mintz et al., 2001) (Tabelle 2).

Die Quantifizierung der Plaquebelastung bei größeren Gefäßkalibern und die hohe Eindringtiefe in das Gewebe trotz geringer Bildauflösung ist der wesentliche Vorteil gegenüber der OCT-Bildgebung (Roleder et al., 2015).

	OCT ^a	IVUS ^b
Energy source	Near-infrared light	Ultrasound (20–45 MHz)
Wave-length, µm	1.3	35–80
Resolution, µm	15–20 (axial); 20–40 (lateral)	100–200 (axial); 200–300 (lateral)
Frame rate, frames/s	15–20	30
Pull-back rate, mm/s	1–3	0.5–1
Max. scan diameter, mm	7	15
Tissue penetration, mm	1–2.5	10

Tabelle 2. Physikalische Eigenschaften von IVUS und OCT (F. Prati et al., 2010)

Die Tatsache, dass der IVUS seit 30 Jahren als Bilddiagnostik klinisch eingesetzt wird, bringt Erfahrung, umfangreiche Forschung und Sicherheit bei der Anwendung mit sich (Eberhard Grube, Ulrich Gerckens, Lutz Buellesfeld, & Peter J. Fitzgerald, 2002; Hausmann et al., 1995). Es ermöglicht gut etablierte Prädiktoren für die Restenose und eine präventive Bildgebung ohne Prä-Dilatation (Raber et al., 2018).

Im Gegensatz dazu wird bei subokklusiven Läsionen unter OCT- Verwendung eine leichte Prä-Dilatation durchgeführt um eine bessere Imaging zu erreichen und eine luminale Obstruktion zu vermeiden (Francesco Prati et al., 2010).

Die Interpretation von Bildern, eine präzise Gewebscharakterisierung, eine Thrombuserkennung oder die Beurteilung einer neointimalen Abdeckung ist bei der IVUS-Verwendung jedoch erschwert (Raber et al., 2018).

Ein wichtiger Nachteil der IVUS ist der dickere Sondendurchmesser, wodurch eine Einschränkung bei der Überwindung höhergradiger Stenosen bzw. bei der Darstellung peripherer Gefäße entsteht. Die OCT ermöglicht durch ein dünneres Sondenprofil eine leichtere Darstellung der kleinen peripheren Gefäßäste, ohne Koronarspasmen zu verursachen, wobei mittels eines schnellen Pullbacks (20 mm/s) gleichzeitig das Risiko für eine symptomatische Ischämie erniedrigt ist (Francesco Prati et al., 2010).

Ein kombiniertes intravaskuläres OCT-IVUS Gerät herzustellen, das beide Eigenschaften besitzt, ist die neue Herausforderung. Es wurde bereits ein kombiniertes NIRS-IVUS- Gerät entwickelt, in welchem die Lipiddetektion mit IVUS-Bildgebung kombiniert wurde (Mintz & Guagliumi, 2017).

Allerdings wird die Verwendung von OCT oder IVUS auch kritisch diskutiert. Eine interventionelle Bildgebung wird durch den zusätzlichen Zeitaufwand, hohe Kosten, eine angemessene Ausbildung in der Bildaufnahme sowie deren Interpretation eingeschränkt. Eine Bilderfassung der komplexen Läsionen, bei denen ein klinischer Nutzen von Bedeutung ist, kann ebenfalls eine Einschränkung aufgrund der Anwesenheit von Kalk oder gewundenen Gefäßästen präsentieren.

1.3 In-Stent-Restenose (ISR)

In Stent-Restenose bleibt ein großes klinisches Problem und eine der Hauptursachen für das Versagen von Stents, welche verhindert werden soll, um einem negativen Einfluss auf das langfristige Überleben des Patienten zu vermeiden (Robert A Byrne et al., 2013; Cassese et al., 2014; Dangas et al., 2010; Gonzalo, Serruys, García-García, et al., 2009; Adnan Kastrati et al., 2005; Kornowski et al., 1998). Obwohl die Verwendung von medikamentenbeschichteten Stents (DES) der neueren Generation ihr Auftreten im Vergleich zu den Stents früherer Generationen deutlich reduziert hat, haben randomisierte klinische Studien, in denen die heute verfügbaren Stents miteinander verglichen wurden, kumulative Raten der Revaskularisierung von Zielläsionen (TLR) von 7-10% bei 5-Jahres-Follow-up (Iqbal et al., 2015; Vlachojannis et al., 2017) gezeigt.

1.3.1 Einteilung

Die ISR Klassifikation erfolgte zum ersten Mal im Jahr 1999 angiographisch anhand der Lage der intimalen Hyperplasie und in Bezug auf die Lokalisation der Stent (Abbildung 2).

Die angiographische Klassifikation hat eine prognostische Bedeutung für die Patienten, um früh klinische Zwecke wie Zielläsion-Revaskularisation (TLR) zu erreichen. Prä-interventionell wird die Länge und Lage einer ISR beurteilt was die Intervention erleichtert (F. Alfonso et al., 2014; Mehran et al., 1999).

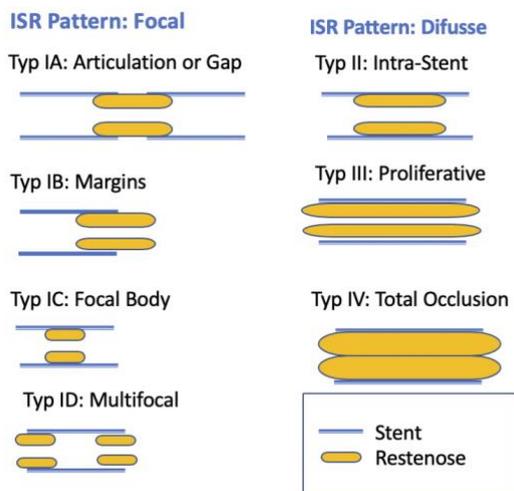


Abbildung 2. Schematische Darstellung angiographischer ISR- Klassifikation (Mehran et al., 1999)

- I. **Fokale ISR:** Stenosen $\leq 10\text{mm}$ lang mit unterschiedlichen Subtypen kategorisiert bezüglich ISR Lokalisation
 - Typ IA \rightarrow ISR in einem nicht gestenteten Segment
 - Typ IB \rightarrow ISR am distalen oder proximalen Rand (aber nicht beiden)
 - Typ IC \rightarrow ISR im Stentkörper
 - Typ ID \rightarrow Kombination dieser Stellen
- II. **Diffuse intrastent ISR:** Stenosen $>10\text{mm}$ lang; beschränkt auf den Stent, ohne über den Stentrand hinauszuragen.
- III. **Diffuse proliferative ISR:** Stenose $>10\text{mm}$ lang; ragt über den Stentrand hinaus.
- IV. **Diffuse ISR mit Kompletverschluss:** Stenosen mit TIMI Fluss Grad 0 (schwer von einem ST zu unterscheiden (Dangas et al., 2010))

1.3.2 Histopathologie

Im Gegensatz zur alleinigen Ballonangioplastie, wo das arterielle Remodeling die Hauptursache für die Entwicklung einer Restenose ist (Mintz et al., 1996), sind die neointimale Hyperplasie durch eine Verletzung der Intima und der glatten Muskulatur (Gonzalo, Serruys, Okamura, et al., 2009; Hoffmann et al., 1996; Kornowski et al., 1998) sowie die neu entwickelte Atherosklerose, die sog. Neoatherosklerose, als pathogenetische Faktoren für eine ISR-Entwicklung von Bedeutung (F. Alfonso et al., 2014; R. A. Byrne et al., 2015).

Nach der Stentimplantation erfolgen Entzündungsreaktionen mit Einwanderung von Histiozyten, Lymphozyten und Granulozyten an der Gefäßwand.

Die glatten Muskeln proliferieren und ihre Aktivierung führt zu einer neointimalen Hyperplasie. Eine wichtige Rolle dabei spielen die intrazellulären Proteasomensysteme, die die Proliferationsmediatoren, die Entzündungszellaktivierung und die Apoptose regulieren. Es besteht eine Korrelation zwischen arterieller Schädigung, Entzündungsreaktion und neointimaler Bildung (A. Farb et al., 1999; Forrester et al., 1991; Kornowski et al., 1998; Lapp, 2019; Toutouzas, Colombo, & Stefanadis, 2004).

Die neointimale Hyperplasie einer BMS-ISR besteht aus einer Proteoglykanmatrix und einem hohen Anteil an glatter Muskulatur. Im Gegensatz dazu charakterisiert sich die DES-ISR durch eine proteoglykanreiche Neointima mit einem geringen Anteil an glatten Muskelzellen.

Histologisch und mithilfe der OCT-Bilderfassung wird eine häufigere bzw. frühere Neoatherosklerose bei DES-Restenose beobachtet (R. A. Byrne et al., 2015) (Tabelle 3).

Die in mehr als 50% der Fälle vorhandene Neoatherosklerose, die histologisch oder im OCT als Ursache einer ISR oder ST nachgewiesen wird, tritt bei DES früher und häufiger und präsentiert sich klinisch als instabile AP oder MI (F. Alfonso et al., 2014; Dangas et al., 2010; Niccoli et al., 2010) (siehe Abschnitt 1.4).

	BMS-ISR	DES-ISR
Glatte Muskulatur	reich	hypozellulär
Proteoglykangehalt	mäßig	hoch
Fibrin und Entzündung um die Strebe herum	gelegentlich	frequent
Vollständige Endothelialisierung	3-6 Monate	Bis zu 48 Monate
Thrombus	gelegentlich	gelegentlich
Neoatherosklerosis	relativ selten, später nach dem Stenting	Relativ häufiger, beschleunigter Verlauf

Tabelle 3. Vergleich der histopathologische Merkmale zw. einer BMS- und DES-Stenose (F. Alfonso et al., 2014; R. A. Byrne et al., 2015)

1.3.3 Risikofaktoren

Da eine ISR lebensbedrohlich sein kann, ist das Erkennen klinischer, angiographischer und prozeduraler Risikofaktoren ein wichtiges Element in der Auswahl einer guten und schnellen Revaskularisationstherapie zugunsten des Patienten.

Eine ISR wird häufiger bei Patienten mit den unten folgenden Merkmalen klinisch und angiographisch erfasst .

Patientenbezogene Risikofaktoren	Gefäßmorphologie	Prozedurale Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> - Individuelle lokale und systemische Reaktionen (CRP, Plaquemorphologie) (Niccoli et al., 2010) 	<ul style="list-style-type: none"> - kleine Gefäßgrößen - geringe Gefäßdurchmesser 	<ul style="list-style-type: none"> - multiple Stentimplantation (2x höheres Risiko für eine Restenose und TLR)
	Stent-Eigenschaften	

<ul style="list-style-type: none"> - Vorhandensein von Diabetes Mellitus (Cosgrave et al., 2006), Nierenversagen oder andere Komorbiditäten 	<ul style="list-style-type: none"> - vergrößerte Gesamtlänge eines Stents - Stentspalten (diskontinuierliche Abdeckung mit DES) (Kereiakes et al., 2006) - Stentfrakturen (v.a. fokale ISR und ST) (F. Alfonso et al., 2014) 	<ul style="list-style-type: none"> - Komplexe Läsionsmorphologie z.B. ostial, kalzifiziert - Vorherige Bypass-OP
---	---	--

Tabelle 4. Zusammengefasste Risikofaktoren für die Entstehung einer In-Stent-Restenose (Cassese et al., 2014; A. Kastrati et al., 1997; Niccoli et al., 2010; Zahn et al., 2005)

Kastrati et al. beschreibt Diabetes mellitus, multiple Stents und das Endergebnis nach dem Stent als die stärksten Prädiktoren für binäre Restenose, Lumenverlust und TLR (A. Kastrati et al., 1997).

1.3.4 OCT basierte Diagnostik

Neben der Angiographie ist die intrakoronare Bildgebung mit OCT und IVUS ein wichtiges Diagnoseverfahren für die Einschätzung der Eigenschaften einer Koronarläsion. IVUS ist eine ausgezeichnete Methode zur vollständigen Bestimmung der Gefäßgröße. Aufgrund seiner begrenzten Auflösung (150 Mikrometer) ist eine detaillierte Abbildung der morphologischen Eigenschaften der ISR, nämlich neoatherosklerotisches Gewebe und Vorhandensein instabiler Plaque, nur mit OCT möglich. Bei der OCT steht eine 10-mal höhere Auflösung zur Verfügung als mit IVUS (F. Alfonso et al., 2014; M. Habara et al., 2011) wodurch eine detaillierte Untersuchung des restenotischen Gewebes ermöglicht wird.

Darüber hinaus zeigen die mittels OCT erstellten Bilder eine hohe Korrelation mit histologischen Merkmalen (Lutter et al., 2016).

Die Struktur restenotischen Gewebes wird in homogen, heterogen und geschichtet (layered) unterteilt (R. A. Byrne et al., 2015). Die Rückstreuung, die hoch oder niedrig sein kann, das Vorliegen neuer Mikrogefäßen (Durchmesser <200 Mikron), die Lumenform und die intraluminalen Materialien werden ebenfalls durch in vivo OCT-Bildgebung erfasst (Gonzalo, Serruys, Okamura, et al., 2009) .

Die BMS-ISR präsentiert sich angiographisch eher als diffuses Muster und wird im OCT als ein homogenes, hochfrequentes Signalband dargestellt. Wie in der Tabelle 5 zu sehen ist, stellt die DES-

ISR im Vergleich zu BMS-ISR tendenziell ein fokales und heterogenes geschichtetes restenotisches Gewebemuster dar. Das homogene Gewebe ist typisch für eine neointimale Hyperplasie mit einem hohen Anteil an glatten Muskelzellen. Im Unterschied dazu kann das heterogene Gewebe proteoglykanreich, thrombotisch, entzündlich, fibrinös oder/und atheromatös sein. Heterogene und geschichtete OCT-Gewebeeigenschaften werden häufig bei DES-ISR aufgrund von Überempfindlichkeit gegenüber Polymer beobachtet (F. Alfonso et al., 2014; Gonzalo, Serruys, Okamura, et al., 2009; Nagai, Ishibashi-Ueda, & Fujii, 2010; Niccoli et al., 2010).

In histologischen Studien konnte außerdem eine ausgeprägte Heterogenität bei der Gefäßheilung nach der Stentimplantation nachgewiesen werden (Michael Joner et al., 2006; Nakano et al., 2013).

	BMS-ISR	DES-ISR
Angiographische Morphologie	Diffuses Muster häufiger vorhanden	Fokales Muster häufiger vorhanden
OCT Gewebeeigenschaften	Homogenes, hochfrequentes Signalband am häufigsten	Layered oder heterogen am häufigsten
Zeitlicher Verlauf des späten Luminenverlustes	Spät à 6-8 Monate	Sehr spät à 5 Jahre

Tabelle 5. Vergleich der Bildungsmerkmale zw. einer BMS- und DES-Stenose (F. Alfonso et al., 2014; R. A. Byrne et al., 2015)

Obwohl BMS-ISR eher mit einer homogenen neointimalen Gewebecharakterisierung assoziiert ist, kann Inhomogenität nicht ausgeschlossen werden. Die durch neointimale Hyperplasie verursachte homogene BMS-ISR tritt am häufigsten 6-12 Monaten nach der Stent-Implantation auf. Eine sehr späte BMS-ISR (4-5 Jahre nach Implantation) ist ebenfalls möglich und korreliert mit einer in der OCT nachweisbaren Atherosklerose, Intimafrakturen, luminaler Thrombusbildung und Neovaskularisation. Das morphologische Muster eines späten restenotischen Gewebes nach BMS Implantation erscheint im Vergleich zu einem frühen BMS-ISR nicht homogen, sondern heterogen (M. Habara et al., 2011; M. Habara, Terashima, & Suzuki, 2009; Takano et al., 2009).

1.3.5 Therapie

Obwohl die Anwendung von DES die Revaskularisations-Notwendigkeit deutlich reduziert hat, bleibt die Behandlung der ISR eine wichtige Herausforderung.

Je nach Ätiologie und Komplexität wurden mehrere Behandlungsstrategien, wie z.B. Ballonangioplastie mit oder ohne DCB, Blade-Angioplastie, intrakoronare Brachytherapie, Debulking (Hochfrequenzablation oder Laserangioplastie), wiederholte BMS und DES, Implantation oder Ultima Ratio Bypass-OP, überprüft und in randomisierten Studien verglichen. Die klinische Erfolgsrate hängt von der Morphologie und dem angiographischen Muster (Cosgrave et al., 2006) der ISR ab, wobei die fokalen ISR im Vergleich zu den anderen ISR-Typen nur eine Rezidivrate von 10 % haben (F. Alfonso et al., 2014; Dangas et al., 2010; Adnan Kastrati et al., 2005; Lapp, 2019). Dennoch erschweren die zahlreichen angewendeten Behandlungsmethoden die optimale Therapie für interventionellen Kardiologen. Aufgrund verschiedener Komplikationen wie hoher Komplexität, erhöhtes Risiko eines Gefäßverschlusses oder frühen Lumenverlusts werden die intrakoronare Brachytherapie und die konventionelle Ballonangioplastie klinisch nicht mehr eingesetzt (Holmes et al., 2006; Adnan Kastrati et al., 2005).

Des Weiteren wurde, um bessere klinische Ergebnisse zu erreichen, die Therapiestrategie mit DCB (drug-coated-balloon) viel erforscht (Fernando Alfonso et al., 2014; S. Habara et al., 2013; S. Habara et al., 2011; Rittger et al., 2012; B. Scheller et al., 2012; Unverdorben et al., 2015).

1.3.5.1 ISR-Behandlungsmodalitäten basierend auf dem zugrundeliegenden Stent

Der Behandlungserfolg wird durch den zu Grunde liegenden Stenttyp des restenotischen Gewebes (BMS-ISR oder DES-ISR) beeinflusst (Giacoppo et al., 2019).

Bei der BMS-ISR Behandlung wurde die Anwendung von Ballonangioplastie und Brachytherapie als nachteilig bezüglich der angiographischen und klinischen Ergebnisse im Vergleich zu den DCB- und DES-Behandlungsstrategien gesehen (Robert A Byrne et al., 2013; S. Habara et al., 2011; Holmes et al., 2006; Rittger et al., 2012). Die Erfolgsraten des Paclitaxel freisetzenden Ballons und des Paclitaxel freisetzenden Stents waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich (F. Alfonso et al., 2014; Robert A Byrne et al., 2013; B. Scheller et al., 2012; Unverdorben et al., 2015).

Im Vergleich zu einem medikamentenbeschichteten Ballon lieferte die Gruppe der Stents mit Everolimus freisetzenden Stents späte angiographische Ergebnisse, verbesserte aber die langfristigen klinischen Ergebnisse nicht (Fernando Alfonso et al., 2014). Dies ist auf die rasche Entwicklung der Neoatherosklerose aufgrund einer verzögerten Endothelialisierung und einer anhaltenden endothelialen Dysfunktion zurückzuführen. Die Neoatherosklerose löst wiederum wiederholte ISR und Stentthrombosen aus (Joner et al., 2018; Song et al., 2017; Erion Xhepa et al., 2019) (Abschnitt 1.4).

Auf der anderen Seite zeigte sich ein erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit PCB bei Patienten mit DES-ISR (Giacoppo et al., 2019). Aufgrund schlechterer klinischen und angiographischen Ergebnisse im Vergleich zur BMS-Restenose (Steinberg et al., 2009) und unterschiedlicher Entzündungsreaktionen auf das Polymer, ist die DES-Restenose komplexer zu behandeln (Robert A Byrne et al., 2013; Mehilli et al., 2010).

Vorteilhaft ist, dass bei der DCB-Therapie keine zusätzliche Metallschicht implantiert wird (Adriaenssens et al., 2014; F. Alfonso et al., 2014), was die Langzeitergebnisse beeinträchtigen würde. Das wiederholte Stenting bei Patienten mit DES-ISR wird als sicherste Methode angesehen. Allerdings sind die TLR- und Restenose-Raten nach Behandlung der DES-Restenose mit DES höher als nach der Behandlung der nativen Läsion mit DES (Garg et al., 2007; Lee & de la Torre Hernandez, 2018). Mit DES behandelte DES-ISR bergen das Risiko eines komplizierten Verlaufs aufgrund einer individuellen Hypersensibilisierung oder ungleicher Medikamentenverteilung (Virmani et al., 2004). Dies verzögert die Heilung und erschwert die Therapie eines Rezidivs.

1.3.5.2 ISR-Behandlungsmodalitäten basierend auf der optischen Kohärenztomographie

Zum ersten Mal wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen den Gewebemerkmale, die mit der optischen Kohärenztomographie ausgewertet wurden, und den mittelfristigen Outcomes (6-8 Monaten) nach Behandlung der In-Stent-Restenose-Läsionen mit PCB (Paclitaxel-beschichtete Ballondilatation) und POBA (plain balloon angioplasty = einfache alte Ballonangioplastie) zu untersuchen. Sowohl die ISR- als auch die TLR-Raten von Läsionen mit einer homogenen Struktur waren in der PCB-Gruppe signifikant niedriger als in der POBA-Gruppe. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden mittelfristigen Outcomes bei den heterogenen Läsionen beobachtet, die mit PCB oder POBA behandelt wurden (Tada et al., 2014).

In der folgenden Studie wurden die Ergebnisse der behandelten Läsionen mit der DES-Implantation verglichen. Hier wurde beobachtet, dass ISR- und TLR-Raten von Läsionen mit einer homogenen Struktur in der POBA-Gruppe signifikant höher als in der PCB- und in der DES-Gruppe waren. Im Gegensatz dazu gab bei Läsionen mit heterogener Struktur zwischen den drei Gruppen keinen Unterschied hinsichtlich ISR-Rate oder TLR-Rate.

Diese sind die erste Studien, die die Zusammenhänge zwischen Gewebemorphologien der mittels OCT evaluierten ISR-Intima und den mittelfristigen Ergebnisse einschließlich der ISR-Rate und TLR-

Rate nach POBA, PCB-Angioplastie (Tada et al., 2014) und DES- Implantation untersucht haben (Tada et al., 2015).

Basierend auf den Ergebnissen verfügbarer randomisierter klinischer Studien, wobei DES und DCB sich als ähnlich wirksam herausstellten (Giacoppo et al., 2019; Siontis et al., 2015), empfehlen die aktuellen europäischen Richtlinien die Verwendung entweder von DES oder DCB für die Behandlung der koronaren ISR (Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad A) (Neumann et al., 2019).

1.4 In-Stent-Neoatherosklerose

Die In-Stent-Neoatherosklerose wird als eine neue Krankheitsmanifestation der Atherosklerose in den Koronararterien innerhalb der sich bildenden Neointima nach Stentimplantation identifiziert. Histologisch wurde die In Stent-Neoatherosklerose durch eine Anhäufung von lipidbeladenen, schaumigen Makrophagen gekennzeichnet, die sich in der Nähe von Stentstreben oder Luminalflächen befinden. Die Bildung nekrotischer Kerne, fibrotischer Kappe und die Verkalkung innerhalb der Neointima sind für die Definition der Neoatherosklerose nicht zwingend erforderlich. Eine besondere pathologische Reaktion, die zur Instabilität mit nachfolgender Ruptur der In-Stent-Plaques beitragen kann, ist die Re-Infiltration von schaumigen Makrophagen innerhalb der Neointima und die Verdünnung der fibrotischen Kappe mit Entwicklung eines Dünnkappen-Fibroatheroms (TCFA=thin-cap fibroatheroma) (Nakazawa et al., 2011; Otsuka et al., 2015). Neoatherosklerose mit Intimarruptur ist ein wichtiger Indikator für die sehr späte ST v.a. bei DES- Anwendung (Higo et al., 2009; Joner et al., 2018; Nakazawa et al., 2011).

Die Autopsiestudien zeigten eine höhere Inzidenz von Neoatherosklerose bei den mit DES behandelten Patienten (31%) als bei den mit BMS behandelten (16%), trotz einer längeren Implantationszeit bei Letzteren. Instabile Läsionen, welche durch ihre Zusammensetzung und Beschaffenheit ein hohes Rupturrisiko aufweisen, zeigten sich beim DES (< 2 Jahre) weitaus früher als bei BMS (>5 Jahre). Die Schaumzellbildung innerhalb des neointimalen Peristrutgewebes wurde 70 und 120 Tage nach der Implantation von PES und SES beobachtet (Nakazawa et al., 2011). Nakawaza et al. zeigten, dass die atherosklerotische Veränderung bei Sirolimus-eluierenden Stents in 40% der Fälle nach 9 Monaten auftritt, während die gleichen Veränderungen bei den BMS-Läsionen nach 2 Jahren auftraten (Nakazawa, Vorpahl, Finn, Narula, & Virmani, 2009).

Allgemein ist die Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents signifikant mit einer früheren Entstehung von Neoatherosklerose assoziiert (Joner et al., 2018). Der Grund dafür ist, dass medikamentenbeschichtete Stentpolymerbeschichtungen chronische Entzündungen bei unbeschichteten Stentstreben fördern und durch Infiltration von Makrophagen zur Entwicklung von Neoatherosklerose führen können (Otsuka et al., 2015; Virmani et al., 2004).

Mithilfe von intravaskulären Bildgebungsmethoden wie der OCT, die das Potential hat, die Merkmale instabiler Plaques wie eine dünne faserige Kappe, einen großen Lipidkern, einen Thrombus, Makrophageninfiltration und Neovaskularisierung zu identifizieren, sind wir der

Bewertung der Inzidenz von Neoatherosklerose an lebenden Personen einen Schritt näher gekommen.

Anhand von OCT untersuchten Takano et al. bei der BMS-Implantation die atherosklerotischen Unterschiede in der Neointima zwischen der frühen Phase (< 6 Monate) und der späten Phase (≥ 5 Jahre). Eine lipidbeladene Intima, die meist bei symptomatischen Patienten auftrat, wurde in der Frühphase nicht beobachtet. Dünnkappen-Fibroatherom (TCFA)-ähnliche Intima wurde bei 29% der Patienten in der Spätphase beobachtet. Die Intraintima-Neovaskularisierung wurde häufiger in der Spätphase und in Segmenten mit lipidbelasteter Intima beobachtet. Die Häufigkeiten der späten ISR und TLR waren bei Patienten mit lipidbelasteter Intima ebenfalls höher als bei Patienten ohne lipidbelastete Intima (Takano et al., 2009).

Joner et al. zeigten, dass bei Patienten mit Neoatherosklerose in 60% der Fälle eine In-Stent-Ruptur der Plaque eintritt. Die pathologischen Daten aus einer großen Reihe von Autopsiefällen deuteten darauf hin, dass der zugrundeliegende gefährdete Plaque-Typ mit dem Auftreten von Neoatherosklerose im Laufe der Zeit sowohl mit DES als auch mit BMS assoziiert ist. Ein signifikanter Risikofaktor dieser Plaqueruptur ist ein vorangegangener Myokardinfarkt bei einer perkutanen Koronarintervention (Joner et al., 2018).

In einer OCT-basierten Studie mit 50 DES-ISR-Patienten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32,2 Monaten hatte mehr als die Hälfte der Patienten eine TCFA-haltige Neointima, eine neointimale In-Stent-Ruptur oder intraluminales Thrombus-Nachgewicht. Diese fortgeschrittenen neoatherosklerotischen Komponenten waren am häufigsten bei Patienten mit instabiler AP zu beobachten (Kang et al., 2011).

Auf Grundlage mehrerer Studien, bei denen verschiedene diagnostische Modalitäten verwendet wurden, können wir folgende Schlussfolgerung ziehen, dass die Entwicklung einer In-Stent-Neoatherosklerose mit/ohne Intima-Ruptur bei DES signifikant früher auftritt als bei einer Behandlung mit BMS. Dennoch spielt die In-Stent-Neoatherosklerose sowohl bei BMS als auch bei DES eine bedeutende Rolle für späte ST und In-Stent-Restenose.

2 Zielsetzung der Arbeit

Der medikamentenbeschichtete Ballon (DCB) und der medikamentenbeschichtete Stent (DES) stellen die derzeit empfohlenen Behandlungen für die ISR dar. Die optische Kohärenztomographie (OCT) ermöglicht eine detaillierte Charakterisierung des neointimalen Gewebes, was eine Orientierungshilfe bei der Auswahl der Behandlungsstrategie bieten könnte.

Vor diesem Hintergrund war das Ziel unserer Forschungsprojektes die Evaluierung der Interaktion zwischen neointimalen optischen Merkmalen und der Behandlungsmodalität hinsichtlich der klinischen Ergebnisse von Patienten mit In-Stent-Restenose (ISR).

Dazu wurden folgenden Zusammenhänge evaluiert:

- I. Die OCT-basierte Gewebecharakterisierung der In-Stent Restenose und die klinisch-angiographischen Ergebnissen in der Anschlussangiographie sowie die Outcomes
- II. Die Behandlungsstrategien in Hinsicht auf die OCT-basierte Gewebecharakterisierung der In-Stent Restenose und die klinisch-angiographischen Ergebnissen in der Anschlussangiographie sowie die Outcomes

3 Methodik und Material

3.1 Studienpopulation und Patientenbehandlung

An dieser klinischen Studie kamen in Frage Patienten aus drei europäischen Krankenhäusern [Deutsches Herzzentrum München, Deutschland; Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spanien; Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spanien, (von 2010 bis 2011)]. Klinisch präsentierten sich die Patienten mit ischämischer Symptomatik und/oder einer nachgewiesenen Myokardischämie. Idealerweise erfolgte die diagnostische Bildgebung vor der perkutanen Intervention. Vor jedem Verfahren wurde eine informierte Einwilligung eingeholt. Auf eine ethische Zustimmung wurde verzichtet, da alle Verfahren auf klinischer Basis erforderlich waren. Bei den Fällen, in denen sich die Gefäßen okklusiv oder subokklusiv darstellten, war eine kleine Ballondilatation notwendig um die Qualität der Bilderfassung zu verbessern. Therapeutisch erfolgte die Implantation von DES oder DCB unter der Verwendung von Koronarangiographie. Die Art der Behandlung lag im Ermessen des Behandelnden. Für alle Patienten wurde ein angiographisches Follow-Up mit oder ohne Nachbehandlung geplant. Diese klinische Nachsorge erfolgte durch einen Besuch im Büro, telefonischen Kontakt oder einen strukturierten Follow-up-Brief. Alle klinischen, prozeduralen und bildgebenden Daten wurden in einer zentralen Datenbank gesammelt und offline analysiert.

3.2 Outcomes unserer Studie

Der primäre Endpunkt der Studie war die kumulative Inzidenz schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events, MACE), definiert als eine Zusammensetzung aller Todesursachen, des Myokardinfarkts (MI) oder der klinisch bedingten Zielläsions-Revaskularisierung (TLR). Der sekundäre Endpunkt wurde durch die klinisch gesteuerte TLR dargestellt. Einzelne Komponenten des primären Endpunkts wurden auch separat beurteilt.

3.2.1 Myokardinfarkt

Die in der vorliegenden Studie verwendete Definition des Myokardinfarkts wurde aus der Dritten Allgemeinen Definition des Myokardinfarkts übernommen. Als bevorzugter Biomarker wurde kardiales Troponin verwendet. Creatinkinase-MB und Creatinkinase-Werte wurden in dem Fall verwendet, dass keine Troponinwerte verfügbar waren. Die Diagnose eines Myokardinfarkts

erforderte den Nachweis eines Anstiegs und/oder Abfalls der kardialen Biomarker (vorzugsweise kardiales Troponin) mit mindestens einem Wert über der oberen 99-Perzentil-Referenzgrenze und mit mindestens einem der folgenden Symptome:

- Symptome einer Ischämie
- Entwicklung pathologischer Q-Wellen im EKG
- neue oder vermutlich neue ST-Segment-T-Wellen-Veränderungen (ST-T-Veränderungen)
- neuer Linksschenkelblock oder bildgebender Nachweis eines neuen Verlusts eines lebensfähigen Myokards oder einer neuen regionalen Wandbewegungsanomalie.

3.2.2 Klinisch induzierte Revaskularisierung von Zielläsionen

Die Zielläsions-Revaskularisierung wurde gemäß dem Konsensdokument des "Academic Research Consortium-2" definiert als jede wiederholte perkutane Intervention der Zielläsion oder Bypass-Operation des Zielgefäßes, die bei einer Restenose oder einer anderen Komplikation der Zielläsion durchgeführt wird, wobei letztere als das behandelte Segment einschließlich des 5 mm Randes proximal und distal des Stents definiert wird. Ein Revaskularisationsverfahren wurde als klinisch indiziert betrachtet, wenn eine dokumentierte prozentuale Durchmesserstenose von 50% bei der Koronarangiographie in Verbindung mit einem der folgenden Verfahren dokumentiert wurde:

- eine positive Anamnese rezidivierender Angina pectoris, die vermutlich mit dem Zielgefäß zusammenhängt
- objektive Zeichen einer Ischämie in Ruhe (EKG-Veränderungen) oder positiver nicht-invasiver Funktionstest vermutlich verwandt zum Zielgefäß.

3.3 Angiographische Erfassung und Analyse der Daten

Prä- und post-prozedurale-, sowie Follow-up-Angiogramme wurden im Kernlabor (ISAResearch Center, München, Deutschland) aufgenommen und offline ausgewertet. Mithilfe eines computergestützten Datenanalyseprogramms (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Niederlande), erfolgte die manuelle Festlegung eines Anfangs- und eines Endpunktes jeweils proximal bzw. distal der Läsion in dem zu untersuchenden Herzkranzgefäß und eine anschließend automatisch stattfindende Konturerfassung.

Eine detaillierte quantitative Analyse von Gefäßdurchmesser, Läsionslänge und Stenose wurde bei Index und Follow-Up durchgeführt. Diese Parameter wurden sowohl im „In-Stent“-Bereich als auch im „In-Segment“-Bereich analysiert (d.h. Segmente mit Stent und beider 5-mm-Begrenzungen proximal und distal zum Stent). Tabelle 6 zeigt die in den Koronargefäßläsionen gemessenen quantitativen Parameter.

Quantitative coronary analysis (QSA)	
Minimaler luminaler Durchmesser (MLD)	der Läsion vor/ nach Stentimplantation, bei Kontrolle im Stentbereich und im Läsionsgebiet
Läsionslänge	Die Länge, die vor Stent-Implantation oder DCB-Angioplastie gemessen wurde
Referenzdurchmesser	Der Durchmesser, proximal und distal der Läsion Messungen: vor, nach Stentimplantation und bei Follow-up
Stent/ Gefäß Ratio	Das Verhältnis des Durchmessers des Stents zur mittleren Gefäßreferenz (Mittelwert aus proximaler und distaler Gefäßreferenz) vor Stentimplantation
Lumengewinn	Zuwachs des MLD nach Stentimplantation [(MLD nach Stentimplantation) – (MLD vor Stentimplantation)]
Lumenverlust	[(MLD nach Stentimplantation) – (MLD bei Follow-up)]
Diameterstenose (DS)	[1-(MLD/ mittlerer Referenzgefäßdurchmesser)] x 100% Messungen: vor, nach Stentimplantation (Residualstenose) und bei Follow-up

Tabelle 6. Darstellung gemessener quantitativer Parameter bei Koronargefäßläsionen per Definition

Eine angiographische Klassifikation der ISR-Muster wurde nach Mehran als fokal, diffus, proliferativ oder total okklusiv durchgeführt (Mehran et al., 1999) (Abbildung 2). Anschließend erfolgte eine angiographische Beurteilung der Ergebnisse der Follow-Ups.

3.4 OCT-Datenerfassung

Die Koronararterienläsion wurde mit einem 6Fr - 8Fr Führungskatheter durch die Punktion der A. radialis bzw. A. femoralis untersucht. Nach der Koronarangiographie und der intrakoronaren Injektion von ca. 200 µg Nitroglycerin, erfolgte die OCT-Bilderfassung unter der Verwendung einer nicht-okklusiven FD-OCT-Bildgebungstechnik (C7XR, Illumien oder Illumien Optis, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA). Kurzzeitig wurde ein schnell austauschbarer Bildgebungskatheter (Dragonfly™ oder Dragonfly Duo™, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) über das Segment mit Stent hinaus eingeführt. Je nach Antikoagulationsstatus des Patienten wurde Heparin 30–40 IE/kg (2000–3000 IE) verabreicht.

Ein OCT-Rückzug des gesamten Stentsegments, einschließlich der proximalen und distalen Referenzstellen, wurde nach der Kontrastmittelinjektion durch den Führungskatheter bei einer Geschwindigkeit von 3-5 ml/sec durchgeführt. Dadurch spült das Kontrastmittel die Erythrozyten für die Zeit der Bildakquisition aus dem Koronarlumen, um eine optimale Bildqualität zu erreichen. Eine inkomplette Spülung führte zu einer Beeinträchtigung der Bildqualität. Häufigste Ursachen dieser inkompletten Spülung waren die nicht optimale Lage des Führungskatheters, ein insuffizientes Injektionsvolumen, eine inadäquate Injektionsrate und höhergradige proximale Läsionen, innerhalb derer der OCT-Katheter das Lumen obstruiert und dadurch das komplette Freispülen des distalen Gefäßsegments verhindert. Meistens erfolgte ein erneuter OCT-Pullback, um eine bessere Bildqualität zu erreichen.

Pro automatisierter Rückzug der optischen Messeinheit in der Katheterspitze von distal nach proximal wurde eine OCT-Aufnahme generiert. Jeder Patient erhielt mindestens eine OCT-Bildaufnahme. Wenn das Stentsegment zu lang war, um in einem einzigen Pullback aufgenommen zu werden, wurde ein weiterer Pullback mit angiografischen Referenzpunkten für die richtige Bildgebungskatheterposition und -ansicht erfasst. Im Falle subokklusiver oder okklusiver ISR-Läsionen wurde eine kleine Ballondilatation (<2,0 mm Durchmesser) bei niedrigem Druck durchgeführt, um eine ausreichende Blut-Clearance und Pullback-Qualität zu ermöglichen. Während der Prozedur wurden elektrokardiographische, hämodynamische und klinischen Merkmale sorgfältig überwacht. Auf relevante intravaskuläre Komplikationen (Gefäßdissektion und Kammerflimmern) wurde ebenfalls geachtet. In erfahrenen Einrichtungen treten diese mit einer Wahrscheinlichkeit von < 1 % auf.

Eine OCT-Bildaufnahme stellt das Koronargefäß in Quer- und Längsschnitt dar. Im Querschnitt der

OCT-Bilder lässt sich das Gefäßlumen, die Gefäßwand sowie der OCT-Katheter erkennen, der durch eine rötliche kreisrunde Fläche sichtbar ist und zusätzlich mit einem hellen Lichtbogen mit dahinter liegendem Schatten assoziiert wird. Im Längsschnitt wird eine vollständige Aufnahme des untersuchten Bereiches vom Koronargefäß von distal nach proximal abgebildet. Die Stentlänge und -lage, neointimale Veränderungen, Dissektionen und ostiale Abgänge werden in diesem Querschnitt beurteilt. Jede dieser OCT-Bildaufnahmen besteht aus mehreren OCT-Frames (OCT-Einzelbildern) wobei die Neointimaproliferation und die Endothelialisierung der Stents für jeden Millimeter der gestenteten Bereiche bewertet wurden.

3.4.1 Normale Morphologie einer Koronararterie

Ein normales Koronargefäß wird in der OCT-Bildgebung als Dreischichtstruktur dargestellt. Dies gilt auch für die Stellen dünner Plaques mit einer maximalen Dicke von 1,2 mm. Die dreischichtige Architektur der Arterie besteht aus einer inneren elastischen hochreflektierenden und signalreichen Intima, einer dunklen reflexionsarmen Media und einer adluminalen ebenfalls hochreflektierenden Adventitia.

Die elastischen Fasern von Membrana interna und Membrana externa weisen eine Schichtlänge 3mm bzw. 3-6mm auf. Die von glatten Muskelzellen bestehende Tunica media hat eine Dicke von 125 bis 350 nm, was die Visualisierung durch die OCT-Auflösung erleichtert. Die Anwesenheit atherotischer Prozesse würden die dreischichtige Struktur des Gefäßes beeinträchtigen.

In dem folgenden Bild wird schematisch eine normale Koronararterie dargestellt (F. Prati et al., 2010; Tearney et al., 2012).

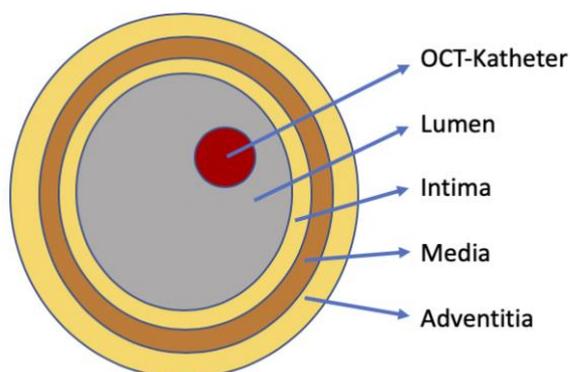


Abbildung 3. Schematische Darstellung einer normalen Koronararterie als dreischichtige Struktur

3.4.2 Artefakte eines OCT-Einzelbildes

Es existieren mehrere Artefakte, die eine genauere Beurteilung der mikroskopischen Eigenschaften von Koronargefäßen verhindern. Einige Artefakte kommen sowohl bei IVUS- als auch bei OCT-Verwendung vor. Eine klinische Interpretation kann ebenfalls nicht durchgeführt werden, wenn die OCT-Einzelbilder kontinuierlich nicht qualitativ dargestellt sind. Bezerra et al beschrieben die am häufigsten vorkommenden Artefakte (Bezerra et al., 2009):

- Die dichten Erythrozyten des **Restblutes** im Gefäßlumen schwächen den OCT -Lichtstrahl. Das vorhandene Blut kann fälschlicherweise als intraluminaler Thrombus identifiziert werden.
- **Saturation-Artefakte** treten im Fall einer Signalerzeugung höherer Amplitude als der Dynamikbereich des Messsystems aufgrund von Stentstreben reflektierten Lichtes auf.
- **Sew-Up-Artefakte** werden als eine einzelne Punktverlagerungen der Lumenoberfläche aufgrund einer Positionsänderung des Bildgebungsdrahtes oder Bewegungen der Koronararterie während einer OCT-Bildaufnahme dargestellt (Step-Up- oder Step-Down-Phänomen).
- **Bubble-Artefakte** werden durch das Vorhandensein kleiner Gasblasen im Siliziumschmiermittel erzeugt, das sich zwischen der Hülle und der rotierenden Glasfaser von TD-OCT Systemen befindet.
- **Fold-Over-Artefakte** kommen häufig bei der Anwendung einer FD-OCT vor, wenn der OCT-Bilddraht in Seitenästen positioniert ist.

Die Exzentrizität des Bilddrahtes im Gefäßlumen kann zwei wichtige Artefakte auslösen (Bezerra et al., 2009):

- **Sunflower-Artefakte** zeigen sich am meisten, wenn der Bilddraht in der Nähe der Gefäßlumenwand positioniert ist. Das Artefakt verweist auf eine Biegung der Stentstreben zum Katheter. Die Metallstreben erscheinen geradlinig, senkrecht zum abbildenden Lichtstrahl oder schräg. Dieses Erscheinen führt zu einer falschen Beurteilung der Stentstrebenabdeckung und des Abbaus von bioabsorbierbaren Stents.
- **Merry-go-round-Artefakte (MGR) oder Karussell-Artefakte** treten stärker nach einer exzentrischen Bilddrahtlage, was zu einem größeren Abstand zwischen jeder A-Linie und damit zu einer Verringerung der lateralen Auflösung führt. MGR und "Blooming-Artefakte" kommen auch in Kombination mit Restblut und/oder neointimaler Hyperplasie vor

(Mancuso et al., 2014).

Das Erkennen verschiedener Artefakte in der OCT, die durch Restblut, Gasblasen, Stentverstrebenungen oder falsche Katheterplatzierung verursacht werden, reduziert die falschen quantitativen und qualitativen Messungen und die Verzerrung der Studienergebnisse.

3.4.3 Auswertung der OCT-Bilder

Die Rohdaten der OCT-Bilderfassung wurden an ein zentralisiertes Kernlabor (ISAResearch Center, München, Deutschland) geschickt. Dort erfolgte offline eine quantitative und morphometrische Analyse alle 1 mm entlang des gesamten Stentsegments durch eine spezielle Software (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA). OCT-Bilder schlechter Aufnahmequalität als Ausdruck einer suboptimalen Blutentfernung wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Die Auswertung der OCT-Daten erfolgte durch zwei medizinische Doktoranden, welche hinsichtlich der demographischen und klinischen Befunde verblindet waren. Am Ende wurde eine erneute qualitative Auswertung der 50 zufällig ausgewählten OCT-Aufnahmen von zwei erfahrenen interventionellen Kardiologen durchgeführt. Diese Messungen erfolgten unabhängig voneinander und wurden verglichen, um die Inter-Beobachter-Variabilität zu überprüfen.

3.4.3.1 *Quantitative und morphometrische OCT-Analyse*

Folgend wird das schrittweise Vorgehen einer quantitativen Messung erklärt.

- I. Kalibrieren der Katheter: Der Katheter wird automatisch kalibriert („Z-Offset“). In Ausnahmefällen ist eine manuelle Anpassung erforderlich. Die vier Passermarken sollten an der Außenseite des Katheters und nicht an der Außenseite des Lichtwellenleiters ausgerichtet werden (Abbildung 4)

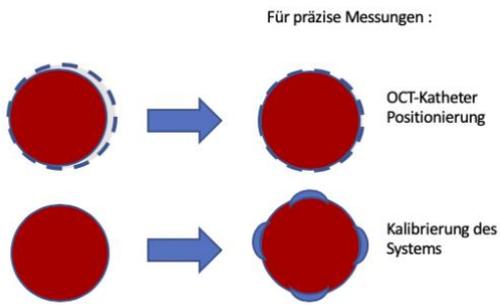


Abbildung 4. Schematische Darstellung für die Positionierung des OCT-Katheters und Kalibrierung des Systems: Perfekt-Z-Offset für eine genaue Messungen. Die Passermarken sollten an den Kanten des Katheters positioniert werden (Roleder et al., 2015)

II. Systematische Interpretation der OCT-Querschnittbildern (Prati et al., 2012; Francesco Prati et al., 2010) (siehe Tabelle 7):

- Suche nach Auffälligkeiten im Lumen und/oder in der Gefäßwand durch Orientierung an die Dreischichtstruktur des Gefäßes
- Identifizieren des Gewebes und der Strukturen anhand von Reflexionsfähigkeit Extinktion, Homogenität, Nicht-Homogenität oder Begrenzung (glatt, diffus)

Gewebetyp	Lage	Reflexionsfähigkeit	Dämpfung (Attenuation)	Andere Merkmale
Fibröses Gewebe	Gefäßwand	hoch	niedrig	homogen
Lipid	Gefäßwand	hoch	hoch	Diffuse Kanten
Kalzium	Gefäßwand	niedrig	niedrig	Scharfe Kanten
Roter Thrombus	Lumen	medium	hoch	
Weißer Thrombus	Lumen	medium	niedrig	
Stent	Lumen/ Gefäßwand	Hoch (luminale Richtung)	hoch	homogen
Scaffold	Lumen/ Gefäßwand	Hoch Reflektivität an der Scaffold Außenseite	niedrig	homogen

Tabelle 7. Darstellung morphologischer Eigenschaften von OCT-Bildaufnahme die während einer Messung betrachtet werden sollen [22]

III. Erstes und letztes analysierbares Einzelbild: Die Messung fang in das OCT-Einzelbild an, in dem die Stentstreben in einem Querschnittbild ein Umfangsbereich mehr als 75% beseitigen. Eine **Stentstrebe** ist als ein signalintensiver heller Punkt mit einer typischen

dorsalen adluminalen Schattierung definiert. Da diese Stentstreben undurchlässig sind und die Lichtquelle reflektiert wird, werden die tiefergelegenen Gefäßwandstrukturen überdeckt.

IV. Messungen: Die OCT-Schnittbilder wurden im Abstand von 1mm vom distalen bis zum proximalen Stentsegment analysiert. Wie bereits erklärt entspricht aufgrund der Pullbackmethode das erste Einzelbild dem distalen Ende eines Koronarläsions. Die Messungskriterien wurden als framebasierte-, stentbasierte- und als sonstige OCT Messungen kategorisiert (Tabelle 8 und Abbildung 6).

Frame basierten OCT Messungen	
Stentfläche / Stent-Area (SA)	Die Stentfläche wurde als der Umfangsbereich dargestellt, der durch die Konturstreben begrenzt ist. Ein Punkt wurde manuell in der Mitte der Innenseite einer Stentstrebenkontur eingefügt und dadurch erfolgte eine automatische Berechnung dieser Fläche.
Minimaler Stentdurchmesser	Der minimale Stentdurchmesser wurde als der kürzeste Durchmesser durch den Mittelpunkt des Stents bezeichnet.
Maximaler Stentdurchmesser	Der maximale Stentdurchmesser wurde als der längste Durchmesser durch den Mittelpunkt des Stents bezeichnet.
Mittlerer Stentdurchmesser	$(\text{minimaler Stentdurchmesser} + \text{maximaler Stentdurchmesser}) : 2$
Stent Exzentrizität	$(\text{maximaler Stentdurchmesser} - \text{minimaler Stentdurchmesser}) : \text{maximaler Stentdurchmesser}$
Lumenfläche / Lumen-Area (LA)	Die Lumenfläche wurde automatisch gemessen, indem die Vorderkante der umlaufenden hyperreflektierenden Zone, die die Stentstreben bedeckte, abgegrenzt wurde.
Minimaler Lumendurchmesser	Der minimale Lumendurchmesser wurde als der kürzeste Durchmesser durch den Schwerpunkt des Lumens beschrieben.
Maximaler Lumendurchmesser	Der maximale Lumendurchmesser wurde als der längste Durchmesser durch den Schwerpunkt des Lumens beschrieben.
Mittlerer Lumendurchmesser	$(\text{minimaler Lumendurchmesser} + \text{maximaler Lumendurchmesser}) : 2$
Lumenexzentrizität	$(\text{maximaler Lumendurchmesser} - \text{minimaler Lumendurchmesser}) : \text{maximaler Lumendurchmesser}$
Neointimale Fläche / Neointimal-Area (NA)	$(\text{Neointimalefläche} = \text{Stentfläche} - \text{Lumenfläche} ; \text{NA} = \text{SA} - \text{LA})$
Stentstreben basierten OCT Messungen	
Neointimale Dicke	Die neointimale Dicke oder Strebenabdeckungdicke wird als der Abstand zwischen der endoluminale Seite einzelner Stentstreben und dem Schnittpunkt der Lumenumfangsbereich bezeichnet. Eine Stentstrebe gilt als

	abgedeckt, wenn die neointimale Dicke $\geq 20 \mu\text{m}$ über alle reflektierenden Oberflächen hinweg beträgt.
Neointimale Abdeckung	Die neointimale Abdeckung ist vollständig, wenn alle Stentstreben mit neointimaler Dicke $\geq 20 \mu\text{m}$ abgedeckt sind.
Abgedeckte bzw. unbedeckten Stentstreben	Abgedeckte Stentstreben sind oberhalb des Stentstreben mit neointimale Gewebe abgedeckt. Bei der unbedeckten Stentstreben wird kein Gewebe nachgewiesen.
Streben(mal)-apposition	Die Strebenmalapposition liegt vor, wenn der axiale Abstand zwischen der Strebenoberfläche und der Lumenfläche größer als die Summe der Strebendicke und das Polymer ist. Bei einer Strebenapposition ist dieser Abstand kleiner. Hinsichtlich der Lokalisierung von endoluminalen Strebengrenze gibt es zwei Arten der Strebenapposition: ``vorstehend``, wenn die Strebengrenze über der Lumenebene liegen und ``eingebettet``, wenn die Strebengrenzen unter der Lumenebene liegen (Tearney et al., 2012). Die Streben am Ostium von Seitenästen ohne dahinterliegende Gefäßwand werden nicht als appositionierten Stentstreben bezeichnet.
Strebenmalapposition-Abstand	Der Strebenmalapposition-Abstand wird als der Abstand zwischen der Abluminalfläche des Strebens und der Luminalfläche der Arterienwand bezeichnet.
<u>Sonstige OCT-Messungen</u>	
Referenzfläche	(proximale Stentfläche + distale Stentfläche) : 2
Stentexpansions-Index Stentunterexpansions-index	Der Stentexpansionsindex (SEI) wurde berechnet, indem die minimale Stentfläche durch die Referenzfläche dividiert wurde. Der Stentunterexpansionsindex wurde als $SEI < 0,8$ bezeichnet
Mittlere Prozentbereich der Stenose	$[1 - (\text{Lumenfläche} \div \text{Stentfläche})] \times 100$

Tabelle 8. Darstellung von Definitionen der OCT Messungen (Roleder et al., 2015; Tearney et al., 2012)

Für die morphometrische Analyse wurden die Standarddefinitionen der Querschnittsfläche (Cross-sectional-Area = SA) und des Durchmessers angewendet (Tearney et al., 2012).

Die Lumenfläche (LA), die Stentfläche (SA), die neointimale Fläche, die neointimale Dicke und der Prozentbereich der Stenose (AS%) wurden beurteilt und die Informationen wurden für jedes analysierte Einzelbild automatisch gespeichert.

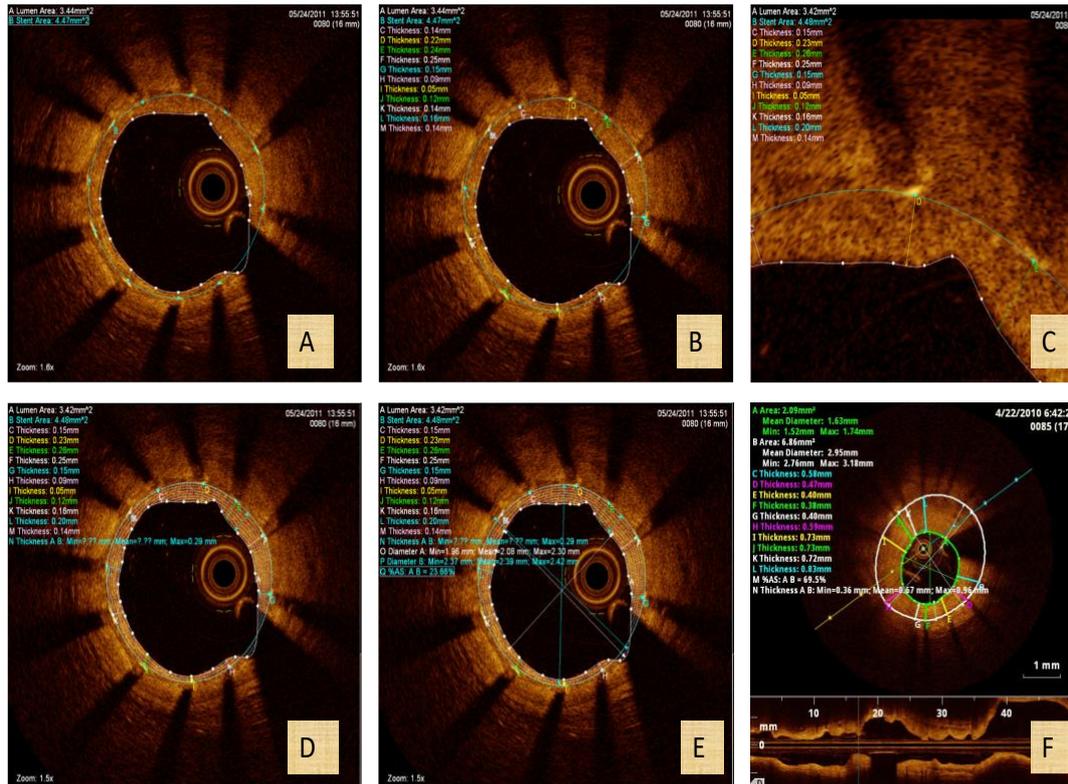


Abbildung 5. Ablauf der Messung am Querschnittsbild einer BMS-ISR in der rechten Koronararterie und der Nachweis von Neointimaprolieration (A-F)

3.4.3.2 Qualitative neointimale Gewebecharakterisierung der ISR

Da frühere Studien eine beträchtliche neointimale Intraläsions-Heterogenität zeigten (Erion Xhepa et al., 2019), wurde die Charakterisierung des neointimalen Gewebes nicht nur an dem Frame mit der maximalen %-Flächenstenose (%AS) durchgeführt, sondern auch in Übereinstimmung mit den fünf vorhergehenden und folgenden analysierten Frames. Es wurde dementsprechend ein 10 mm-Segment analysiert, wobei in jedem Frame eine %AS von mindestens 50% vorhanden war. Jedes Bild wurde in 4 Quadranten (90°) unterteilt und die neointimalen Charakteristika wurden für jeden dieser Quadranten separat festgestellt.

Basierend auf seinen Eigenschaften bei der OCT-Bildgebung wurde neointimales Gewebe in der Vergangenheit in drei verschiedene Muster unterteilt: i) homogen, ii) heterogen und iii) layered (geschichtet). Validierungsstudien gegen den Goldstandard der Histologie haben jedoch gezeigt, dass homogene Muster konsistent mit der Häufigkeit glatter Muskelzellen korrelieren, die in kollagen-/proteoglykan-reichem Gewebe eingebettet sind, während die übrigen Muster eine Vielzahl entsprechender histologischer Komponenten zeigten. Um eine auf der Histopathologie basierende und behandlungsorientierte Klassifikation anzuwenden, wurde neointimales Gewebe daher als homogen oder inhomogen kategorisiert, wobei die letztere Kategorie heterogene,

geschichtete oder Neoatherosklerose-Quadranten umfasst. (Abbildung 8). Atherosklerotische Veränderungen der Neointima wurden durch das Vorhandensein von einem oder mehreren der folgenden Faktoren definiert: Makrophageninfiltration, lipidbelastetes Gewebe innerhalb des Stents oder neointimale Verkalkung (Garcia-Guimaraes et al., 2019; Otsuka et al., 2015; E. Xhepa et al., 2020). Um die Inter-Beobachter-Variabilität bei der neointimalen Charakterisierung zu beurteilen, wurde eine Untergruppe von 50 zufällig ausgewählten Pullbacks von 2 erfahrenen Kardiologen unabhängig voneinander analysiert. Es bestand eine ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen den Beobachtern bezüglich der neointimalen Charakterisierung (Cohen's $\kappa=0,931$).

Um den Einfluss einer erhöhten Expression von inhomogenen Quadranten auf die klinischen Ergebnisse zu untersuchen, wurde die Studienpopulation auf der Grundlage des Medianwertes der Verteilung der inhomogenen Quadranten in niedrige und hohe Inhomogenitätsgruppen aufgeteilt; analog dazu wurde die hohe Inhomogenitäts-Patientenpopulation auf der Grundlage des Medianwertes der Verteilung der Neoatherosklerose-Quadranten weiter in niedrige und hohe Neoatherosklerose-Untergruppen unterteilt.

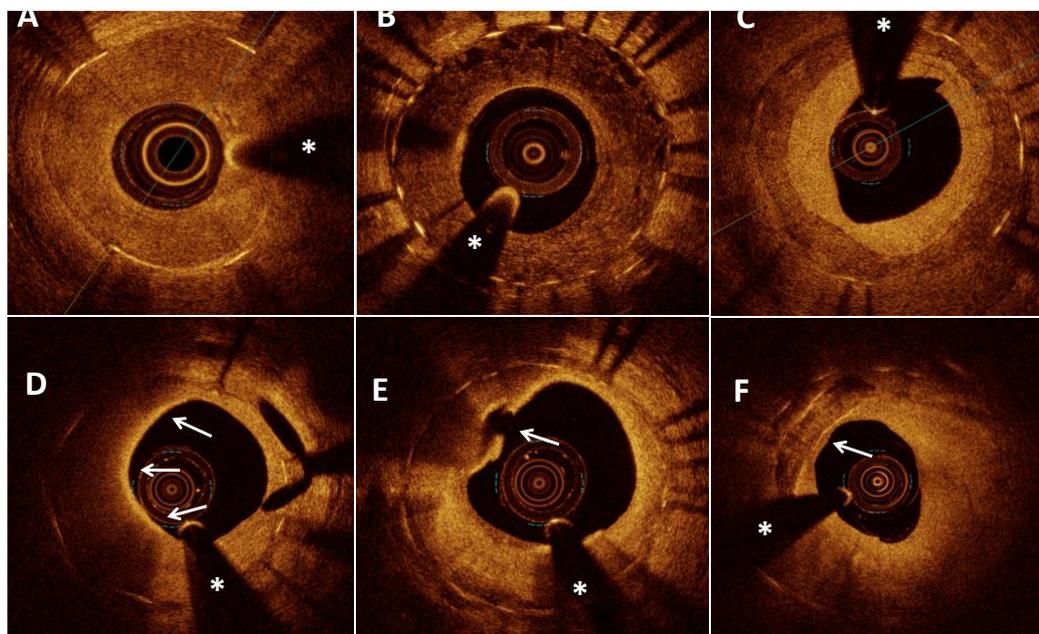


Abbildung 6. Repräsentative Bilder von Befunden der optischen Kohärenztomographie bei Patienten mit In-Stent-Restenose (E. Xhepa et al., 2020)

A: Homogenes neointimales Muster; B: Heterogenes neointimales Muster; C: Geschichtetes neointimales Muster; D: Makrophageninfiltration mit einem 180°-Neointimalbogen (Pfeile von 6

*bis 12 Uhr) E: Neoatherosklerose und rupturiertes Dünnschichtfibroatherom (Pfeil) F: Neointimale Verkalkung (Pfeil) * = Führungsdraht-Artefakt*

4 Statistische Analyse

Kontinuierliche Daten werden je nach dem Verteilungsmuster der Variablen als Mittelwert \pm SD oder Median (25.-75. Perzentile) dargestellt. Kategorische Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Der hypothetische Test der Unterschiede zwischen den Gruppen wurde durch den Student's t-Test oder den Wilcoxon-Rangsummentest für kontinuierliche Variablen und den Pearson-2-Test (oder den exakten Test nach Fischer, bei dem jede erwartete Zellenzahl der Kontingenztabelle <5 war) für kategoriale Variablen durchgeführt.

Das Modell enthielt einen Term mit festen Effekten (neointimales Muster) und einen Random Intercept als Term mit zufälligen Effekten für den Patienten im Falle einer Analyse auf Frame-Ebene und als verschachtelter Term mit zufälligen Effekten für den Patienten und Frames für die Analyse auf Strut-Ebene.

Das ereignisfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode für jedes klinische Ergebnis geschätzt. Hazard Ratios (HR) mit zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen (95%CI) wurden mit Cox-Proportional-Hazards-Modellen berechnet. Die 2 Ziele der Studie wurden in einem statistischen Zwei-Schritt-Verfahren behandelt.

Erstens verglichen wir 2 Patientengruppen, die durch das neointimale Muster des OCT definiert sind (Gruppen mit hoher und niedriger Inhomogenität), hinsichtlich ihrer klinischen Ergebnisse nach PCI für ISR. Das Risiko für die primären und sekundären Endpunkte der Studie wurde anhand folgender Kriterien bewertet :

- ein univariablen Cox-Proportional-Hazards-Modell, das nur das OCT-Muster der Neointima als unabhängige Variable enthält und
- ein multivariablen Modell, das neben dem OCT-Muster der Neointima auch grundlegende klinische und angiographische Merkmale umfasst.

Zweitens untersuchten wir, ob die Beziehung zwischen dem OCT-Muster der Neointima und den klinischen Ergebnissen durch die Art der PCI beeinflusst wird, die zur Behandlung der ISR (DCB oder DES) durchgeführt wird. Zu diesem Zweck gaben wir den Interaktionsterm des OCT-Musters der Neointima * PCI-Typ in das oben beschriebene multivariablen Modell ein. Im Falle einer signifikanten angepassten Interaktion zwischen diesen beiden Variablen führten wir einen illustrativen Vergleich der Ergebnisse für die beiden PCI-Typen (DCB oder DES) in jeder Gruppe des OCT-Musters der Neointima durch. Alle Tests waren 2-seitig und wurden auf einem Signifikanzniveau von 5% bewertet. Die statistische Analyse wurde mit dem R 3.6 Statistical Package (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Klinische und prozedurale Grundcharakteristiken der Studie

Diese klinische Studie umfasst 197 Patienten aus drei europäischen Krankenhäusern (Deutsches Herzzentrum München, Deutschland; Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spanien; Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spanien), die sich einer perkutanen Koronarintervention unterzogen, wobei pro Patient eine Läsion abgebildet bzw. behandelt wurde. Basierend auf dem Median der Verteilung der inhomogenen Quadranten wurden die Patienten in niedrige (n=100) und hohe (n=97) Inhomogenitätsgruppen eingeteilt (Tabelle 9 und 10). Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug 66,9 Jahre, und die Mehrzahl von ihnen waren Männer. Sie hatten einen durchschnittlichen BMI von 28, und mehr als die Hälfte hatte einen erhöhten Cholesterinspiegel und litt an arterieller Hypertonie. Diabetes wurde bei 41,6% der Patienten diagnostiziert, die überwiegend mit Oralbehandlung (58,6 %) und in geringerem Umfang mit Insulin (21,8 %) behandelt wurden. 49,7 % der Patienten zeigten klinisch eine stabile Angina Pectoris und 29 % litten an einem akuten Koronarsyndrom. Bei insgesamt 113 /197 (57,4%) Patienten wurden drei Gefäßerkrankungen diagnostiziert, wobei der Prozentsatz in der niedrig inhomogenen Gruppe größer war (65% niedrig inhomogen gegenüber 48,3% hoch inhomogen). Zwischen der beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede der klinischen und angiographischen Charakteristika beobachtet (Tabelle 9 und 10).

Clinical characteristics according to the extent of Inhomogeneity			
	Low Inhomogeneity n= 100	High Inhomogeneity n= 97	P-value
Age, years	66.9 ± 10.6	66.9 ± 10.1	0.978
Men	82 (82.0)	77 (79.4)	0.776
Current smoker	18 (18.0)	13 (13.4)	0.490
Ex-smoker	38 (38.0)	34 (35.1)	0.778
Body mass index (kg/m ²)	28.2 ± 3.97	28.0 ± 4.93	0.797
Hypercholesterolemia	71 (71.0)	63 (64.9)	0.449
Art. hypertension	93 (93.0)	84 (86.6)	0.211
Diabetes mellitus	45 (45.0)	37 (38.1)	0.406
• Oral therapy	27 (27.0)	24 (24.7)	0.842
• Insulin therapy	13 (13.0)	6 (6.19)	0.168
Previous MI	56 (56.0)	52 (53.6)	0.846
Previous CABG	15 (15.0)	11 (11.3)	0.584
Clinical presentation:			0.525
Silent ischemia	21 (21.0)	21 (21.6)	

Stable angina pectoris	49 (49.0)	49 (50.5)	
Unstable angina pectoris	20 (20.0)	12 (12.4)	
Non-STEMI	9 (9.00)	14 (14.4)	
STEMI	1 (1.00)	1 (1.0)	
Multivessel disease	84 (84.0)	71 (73.2)	0.094
<u>Affected vessels:</u>			0.072
One vessel	16 (16.0)	26 (26.8)	
Two vessels	19 (19.0)	23 (23.7)	
Three vessels	65 (65.0)	48 (49.5)	
Ejection fraction (%)	54.0 ± 13.3	58.8 ± 13.2	0.079
<i>Data are shown as numbers (%) and mean ± SD</i>			
<u>Abbreviations:</u>			
MI myocardial infarction, CABG coronary artery bypass grafting, NSTEMI non-ST-elevation myocardial infarction, STEMI ST-elevation myocardial infarction			

Tabelle 9. Klinische Charakteristika nach dem Ausmaß der Inhomogenität

Angiographic and procedural characteristics according to the extent of inhomogeneity			
	Low Inhomogeneity n= 100	High Inhomogeneity n= 97	P-value
<u>Previous Stent:</u>			0.081
BMS	9 (9.00)	9 (9.28)	
DES	18 (18.0)	20 (20.6)	
DES	64 (64.0)	67 (69.1)	
BVS	9 (9.00)	1 (1.03)	
<u>Target vessel:</u>			0.266
LAD	50 (50.0)	43 (44.3)	
LCA	1 (1.00)	2 (2.06)	
LCx	18 (18.0)	28 (28.9)	
RCA	31 (31.0)	24 (24.7)	
<u>Restenosis morphology:</u>			0.083
Focal body	41 (41.0)	38 (39.2)	
Focal margin	9 (9.00)	13 (13.4)	
Multifocal	12 (12.0)	2 (2.06)	
Diffuse beyond stent	1 (1.00)	1 (1.03)	
Diffuse intrastent	29 (29.0)	37 (38.1)	
Proliferative	2 (2.00)	3 (3.09)	
Complete occlusion	6 (6.00)	3 (3.09)	
CTO	2	2	0.338
Acute CTO	3	0	
Ostial lesion	18 (18.0)	19 (19.6)	0.918
Bifurcation lesion	26 (26.0)	29 (29.9)	0.652
<u>QSA:</u>			
Lesion length (mm)	13.3 ± 6.79	13.8 ± 7.66	0.633
Pre-interventional RVD (mm)	2.96 ± 0.45	2.83 ± 0.53	0.067

Pre-interventional MLD (mm)	1.09 ± 0.45	1.02 ± 0.45	0.267
Post-interventional MLD (mm)	2.44 ± 0.47	2.50 ± 0.48	0.388
Pre-interventional DS (%)	63.5±13.6	65.3±13.7	0.358
Post-interventional DS (%)	19.4±11.5	17.5±9.1	0.196
Total stented length (mm)	30.3±15.8	29.3±12.9	0.791
Maximal stent Diameter	3.29±0.44	3.22±0.53	0.468
Pre-interventional dilatation	92 (92.9)	87 (91.6)	0.934
Nominal balloon diameter (mm)	3.34±0.46	3.28±0.51	0.337
Maximal balloon pressure (atm)	16.9±4.4	17.3±4.9	0.552
Index Stent interval, days	378 [198-1772]	416 [215-2015]	0.403
<i>Data are shown as numbers (%), mean ± SD or median [25th-75th percentiles]</i>			
<u>Abbreviations:</u>			
BMS bare-metal stent, DES drug-eluting stent, BVS bioresorbable vascular scaffold, LAD left anterior descending artery, LCA Left coronary artery, LCx left circumflex artery, RCA right coronary artery, CTO complete total occlusion, QCA quantitative coronary analysis, MLD minimal lumen diameter, DS diameter stenosis			

Tabelle 10. Angiographische und prozedurale Charakteristika nach dem Ausmaß der Inhomogenität

Gemäß unserer Studienhypothese, dass die OCT-basierte neointimale Gewebscharakterisierung der ISR ein Prädiktor für das Nachbehandlungsergebnis sein könnte, wurden die klinischen und angiographischen Merkmale der niedrig und hoch inhomogenen Gruppe je nach Behandlungsmodalitäten (DES und DCB) verglichen. Die Behandlungsmodalität bestand aus der DES-Implantation bei 88 (44,7%) und der DCB-Angioplastie bei 109 (55,3%) Patienten.

48 von 97 (49%) Patienten, die als hoch inhomogen klassifiziert wurden, wurden mit einem medikamentenbeschichteten Stent (DES) behandelt und 49 (50%) von dieser Gruppe mit einem medikamentbeschichteten Ballon, wobei es einen signifikanten Unterschied in Bezug auf arterielle Hypertonie ($p=0.015$), die betroffenen Gefäße ($p=0,016$) und multivaskuläre Krankheit ($p=0.034$) ergab (Tabelle 11). Auch bei den ostialen Läsionen ($p=0,046$), dem prä- und post-interventionellen minimalen Lumendurchmesser ($p=0,011$ bzw. $p<0,001$), der prä- und post-interventionellen Durchmesserstenose ($p=0.022$ bzw. $p<0,001$) und dem maximalen Ballondruck ($p<0.001$) gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den mit DES oder DCB behandelten Patienten in der hoch inhomogenen Gruppe (Tabelle 12).

Clinical characteristics in the high inhomogeneous group according to the type of treatment of in-stent restenosis			
	Drug-eluting stent n= 48	Drug-coated balloon n= 49	P-value
Age,years	66.8±11.7	7.1±8.4	0.876
Men	37 (77.1)	40 (81.6)	0.762
Current smoker	5 (10.4)	8 (16.3)	0.578
Ex-smoker	16 (33.3)	18 (36.7)	0.890
Body mass index (kg/m²)	28.0±5.6	27.9±4.3	0.917
Hypercholesterolemia	29 (60.4)	34 (69.4)	0.476
Art. hypertension	37 (77.1)	47 (95.9)	0.015
Diabetes Mellitus	14 (29.2)	23 (46.9)	0.111
• Oral therapy	11 (22.9)	13 (26.5)	0.859
• Insulin therapy	2 (4.2)	4 (8.2)	0.678
Previous MI	30 (62.5)	22 (44.9)	0.125
Previous CABG	5 (10.4)	6 (12.2)	>0.999
<u>Clinical presentation:</u>			0.125
Silent ischemia	11 (22.9)	10 (20.4)	
Stable angina pectoris	19 (39.6)	30 (61.2)	
Unstable angina pectoris	9 (18.8)	3 (6.12)	
NSTEMI	8 (16.7)	6 (12.2)	
STEMI	1 (2.1)	0 (0.0)	
Multivessel disease	30 (62.5)	41 (83.7)	0.034
<u>Affected vessels:</u>			0.016
One vessel	18 (37.5)	8 (16.3)	
Two vessels	13 (27.1)	10 (20.4)	
Three vessels	17 (35.4)	31 (63.3)	
Ejection fraction (%)	60.8±15.5	56.4±9.8	0.196
<i>Data are shown as numbers (%) and mean ±SD</i>			
<u>Abbreviations:</u>			
MI myocardial infarction, CABG coronary artery bypass grafting, NSTEMI non-ST-elevation myocardial infarction, STEMI ST-elevation myocardial infarction			

Tabelle 11. Klinische Charakterisitika in der hoch inhomogenen Gruppe nach der Behandlungstyp der In-Stent-Restenose

Angiographic and procedural characteristics in the high inhomogeneous group according to the type of treatment of in-stent restenosis			
	Drug-eluting stent n= 48	Drug-coated balloon n= 49	P-value
<u>Target vessel:</u>			0.432
LAD	25 (52.1)	18 (36.7)	
LCA	1 (2.1)	1 (2.0)	
LCx	11 (22.9)	17 (34.7)	
RCA	11 (22.9)	13 (26.5)	
<u>Restenosis morphology:</u>			0.111
Focal body	15 (31.2)	23 (46.9)	
Focal margin	9 (18.8)	4 (8.2)	
Multifocal	2 (4.2)	0 (0.0)	
Diffuse intrastent	17 (35.4)	20 (40.8)	
Proliferative	2 (4.2)	2 (4.1)	
Complete occlusion	3 (6.3)	0 (0.0)	
Ostial lesion	5 (10.4)	14 (28.6)	0.046
Bifurcation lesion	11 (22.9)	18 (36.7)	0.206
<u>QSA:</u>			
Reference Diameter (mm)	2.79±0.57	2.87±0.49	0.481
Pre-interventional MLD (mm)	0.90±0.47	1.13±0.40	0.011
Post-interventional MLD (mm)	2.75±0.48	2.25±0.34	<0.001
Pre-interventional DS (%)	68.4±14.4	62.1±12.2	0.022
Post-interventional DS (%)	11.3±6.8	23.5±6.6	<0.001
Total stented length (mm)	29.3±12.9		
Maximal stent diameter(mm)	3.22±0.53		
Nominal balloon diameter (mm)	3.34±0.57	3.21±0.44	0.234
Maximal balloon pressure (atm)	19.3±3.9	15.3±5.0	<0.001
<i>Data are shown as numbers (%), mean ±SD or</i>			
<u>Abbreviations:</u>			
LAD left anterior descending artery, LCA Left coronary artery, LCx left circumflex artery, RCA right coronary artery, QCA quantitative coronary analysis, MLD minimal lumen diameter, DS Diameter Stenosis			

Tabelle 12. Angiographische Charakteristika in der hoch inhomogenen Gruppe nach der Behandlungstyp der In-Stent-Restenose

40 von 100 (40%) Patienten, die als niedrig inhomogen klassifiziert wurden, wurden mit einem medikamentenbeschichteten Stent (DES) behandelt und 60 (60%) dieser Gruppe mit einem medikamentbeschichteten Ballon (DCB). Signifikante Unterschiede bezüglich der klinischen Merkmale in der hoch inhomogenen Gruppe nach der Behandlungsart der In-Stent-Restenose waren nicht zu sehen (Tabelle 13).

In der niedrig inhomogenen Gruppe gab es einen signifikanten Unterschied im post-interventionellen minimalen Lumendurchmesser ($p < 0.001$), in der post-interventionellen Durchmesserstenose ($p < 0.001$) und im maximalen Ballondruck ($p = 0.023$) zwischen den mit DES oder DCB behandelten Patienten (Tabelle 14). Diese signifikanten Unterschiede wurden zwischen den mit DCB und DES behandelten Gruppen gefunden, unabhängig davon, ob die Patienten hoch oder niedrig inhomogen klassifiziert wurden, jedoch nur post-interventionell. Es gab keinen signifikanten Unterschied im prä-interventionellen minimalen Lumendurchmesser und der prä-interventionellen Durchmesserstenose in der Gruppe mit niedrig Inhomogenität, die mit DES bzw. DCB behandelt wurde.

<i>Clinical characteristics in the low inhomogeneous group according to the type of treatment of in-stent restenosis</i>			
	Drug-eluting stent n= 40	Drug-coated balloon n= 60	P-value
Age, years	65.9±10.7	67.5±10.5	0.450
Men	33 (82.5)	49 (81.7)	>0.999
Current smoker	7 (17.5)	11 (18.3)	>0.999
Ex-smoker	17 (42.5)	21 (35.0)	0.585
Body mass index (kg/m²)	27.9±4.23	28.3±3.82	0.562
Hypercholesterolemia	30 (75.0)	41 (68.3)	0.621
Art. hypertension	37 (92.5)	56 (93.3)	>0.999
Diabetes Mellitus	19 (47.5)	26 (43.3)	0.837
• Oral therapy	14 (35.0)	13 (21.7)	0.214
• Insulin therapy	2 (5.0)	11 (18.3)	0.101
Previous MI	24 (60.0)	32 (53.3)	0.651
Previous CABG	6 (15.0)	9 (15.0)	>0.999
<u>Clinical presentation:</u>			0.861
Silent ischemia	8 (20.0)	13 (21.7)	
Stable angina pectoris	20 (50.0)	29 (48.3)	
Unstable angina pectoris	7 (17.5)	13 (21.7)	
STEMI	4 (10.0)	5 (8.3)	
NSTEMI	1 (2.5)	0 (0.0)	
Multivessel disease	32 (80.0)	52 (86.7)	0.540
<u>Affected vessels:</u>			0.541
One vessel	8 (20.0)	8 (13.3)	
Two vessels	6 (15.0)	13 (21.7)	
Three vessels	26 (65.0)	39 (65.0)	
Ejection fraction (%)	52.5±18.2	54.6±10.7	0.707

Data are shown as numbers (%) or mean \pm SD

Abbreviations:

MI myocardial infarction, CABG coronary artery bypass grafting, NSTEMI non-ST-elevation myocardial infarction

Tabelle 13. Klinische Charakteristika in der niedrig inhomogenen Gruppe nach der Behandlungstyp der In-Stent-Restenose

Angiographic and procedural characteristics in the low inhomogeneous group according to the type of treatment of in-stent restenosis			
	Drug-eluting stent n= 40	Drug-coated balloon n= 60	P-value
<u>Restenosis morphology:</u>			0.983
Focal body	16 (40.0)	25 (41.7)	
Focal margin	4 (10.0)	5 (8.3)	
Multifocal	4 (10.0)	8 (13.3)	
Diffuse intrastent	13 (32.5)	16 (26.7)	
Proliferative	1 (2.5)	2 (3.3)	
Complete occlusion	2 (5.0)	4 (6.7)	
Ostial lesion	5 (12.5)	13 (21.7)	0.366
Bifurcation lesion	6 (15.0)	20 (33.3)	0.070
<u>QSA:</u>			
Reference Diameter (mm)	2.94 \pm 0.43	2.98 \pm 0.47	0.232
Pre-interventional MLD (mm)	1.09 \pm 0.45	1.09 \pm 0.46	0.958
Post-interventional MLD (mm)	2.76 \pm 0.41	2.22 \pm 0.39	<0.001
Pre-interventional DS (%)	63.1 \pm 13.4	63.7 \pm 13.8	0.810
Post-interventional DS (%)	9.8 \pm 6.8	25.9 \pm 9.2	<0.001
Total stented length (mm)	30.3 \pm 15.8		
Maximal stent diameter(mm)	3.29 \pm 0.44		
Nominal balloon diameter (mm)	3.42 \pm 0.58	3.29 \pm 0.36	0.219
Maximal balloon pressure (atm)	18.1 \pm 4.1	16.1 \pm 4.5	0.023
Data are shown as numbers (%) or mean \pmSD			
<u>Abbreviations:</u>			
QCA quantitative coronary analysis, MLD minimal lumen diameter, DS Diameter Stenosis			

Tabelle 14. Angiographische Charakteristika in der niedrig inhomogenen Gruppe nach der Behandlungstyp der In-Stent-Restenose

5.2 Klinische Ergebnisse

Der Median [25.-75. Perzentil] der Nachbeobachtung betrug 701 [408-1087] und 748 [361-1083] Tage (P=0,962) in den Gruppen mit niedriger bzw. hoher Inhomogenität. Klinische Ereignisse sowie die primären und sekundären Endpunkte sind in Tabelle 15 dargestellt. Eine hohe neointimale Inhomogenität war nicht mit einem signifikant höheren MACE-Risiko [HR 1,02 (0,59-1,75), P=0,94], einer klinisch bedingten TLR [HR 1,10 (0,63-1,93), P=0,73] oder einem Komposit aus Tod oder MI [HR 0,53 (0,14-2,08), P=0,372] assoziiert (Abbildung 8). Wir führten eine multivariable Analyse mit 2 separaten Cox-Proportional-Hazards-Modellen für den primären und sekundären Endpunkt durch. Das OCT-Muster der Neointima und der PCI-Typ für die ISR (DES oder DCB) wurden in diese Modelle zusammen mit den klinischen und angiographischen Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheit, Body-Mass-Index, Hypercholesterinämie, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Anamnese des Myokardinfarkts, Anamnese der Koronararterien-Bypassoperationen, Mehrgefäßerkrankung, Zielgefäß, ostiale Läsion, Bifurkationsläsion, vollständige okklusive ISR, Referenzdurchmesser (Gefäßgröße) und Durchmesserstenose vor PCI (Restenoseschwere) eingegeben. Im multivariablen Modell für den primären Endpunkt der MACE nach 2 Jahren betrug der adjustierte P-Wert 0,567 für das OCT-Muster der Neointima und 0,022 für den PCI-Typ. Im multivariablen Modell für den sekundären Endpunkt der TLR nach 2 Jahren betrug der adjustierte P-Wert 0,350 für das OCT-Muster der Neointima und 0,013 für den PCI-Typ.

Im Anschluss daran bewerteten wir die Interaktion zwischen dem OCT-Muster der Neointima und dem PCI-Typ für die ISR (DES oder DCB), indem wir zu diesen beiden multivariablen Modellen den Interaktionsterm- OCT-Muster der Neointima * PCI-Typ - hinzufügten. Es gab statistisch signifikante Interaktionen sowohl für MACE (Pint=0,006) als auch für TLR (Pint=0,022) nach 2 Jahren.

All Patients				
Clinical Event in 2 Years	Low Inhomogeneity	High Inhomogeneity	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Death	5	2	0.42, 0.09 - 2.08	0.306
MI	1	1	1.04, 0.07- 16.6	0.978
Death or MI	6	3	0.53, 0.14 - 2,08	0.372
CABG	2	1	0.53, 0.14 - 5.6	0.603

Repeat PCI	22	24	1.18, 0.66 - 2.10	0.571
TLR	24	25	1.10, 0.63 - 1.93	0.732
MACE	27	26	1.02, 0.59 - 1.75	0.939
<u>Patients with high neointimal inhomogeneity</u>				
Event in 2 Years	Drug-eluting stent n= 48	Drug-coated balloon n= 49	Hazard Ratio (95%CI)	P-value
Death	0	2	-	0.505*
MI	0	1	-	0.990*
Death or MI	0	3	-	0.250*
CABG	1	0	-	0.990*
Repeat PCI	5	19	0.23, 0.09-0.61	0.003
TLR	6	19	0.28, 0.11-0.69	0.006
MACE	6	20	0.26, 0.10-0.65	0.004
<u>Patients with low neointimal inhomogeneity</u>				
Event in 2 Years	Drug-eluting stent n= 40	Drug-coated balloon n= 60	Hazard Ratio (95%CI)	P-value
Death	3	2	2.29, 0.38-13.70	0.365
MI	1	0	-	0.800*
Death or MI	4	2	1.84, 0.56-16.7	0.197
CABG	2	0	-	-
Repeat PCI	7	15	0.65, 0.27-1.60	0.351
TLR	9	15	0.90, 0.39-2.05	0.797
MACE	11	16	1.04, 0.48-2.25	0.917
<u>Patients with high neointimal inhomogeneity</u>				
Event in 2 Years	Low neoatherosclerosis n= 50	High neoatherosclerosis n= 47	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Death	0	2	-	0.464*
MI	1	0	-	0.970*
Death or MI	2	3	1.84, 0.32-10.7	0.503
CABG	1	0	-	0.970*
Repeat PCI	14	10	0.70, 0.31-1.57	0.391
TLR	15	10	0.65, 0.29-1.43	0.289
MACE	15	11	0.69, 0.32-1.51	0.366
<i>Data are shown as numbers</i>				
<u>Abbreviations:</u>				
CI confidence interval, MI myocardial infarction, CABG coronary artery bypass grafting, PCI percutaneous coronary intervention, TLR target lesion revascularisation, MACE major adverse cardiovascular events, * Fischer's exact test				

Tabelle 15. Klinische Ergebnisse

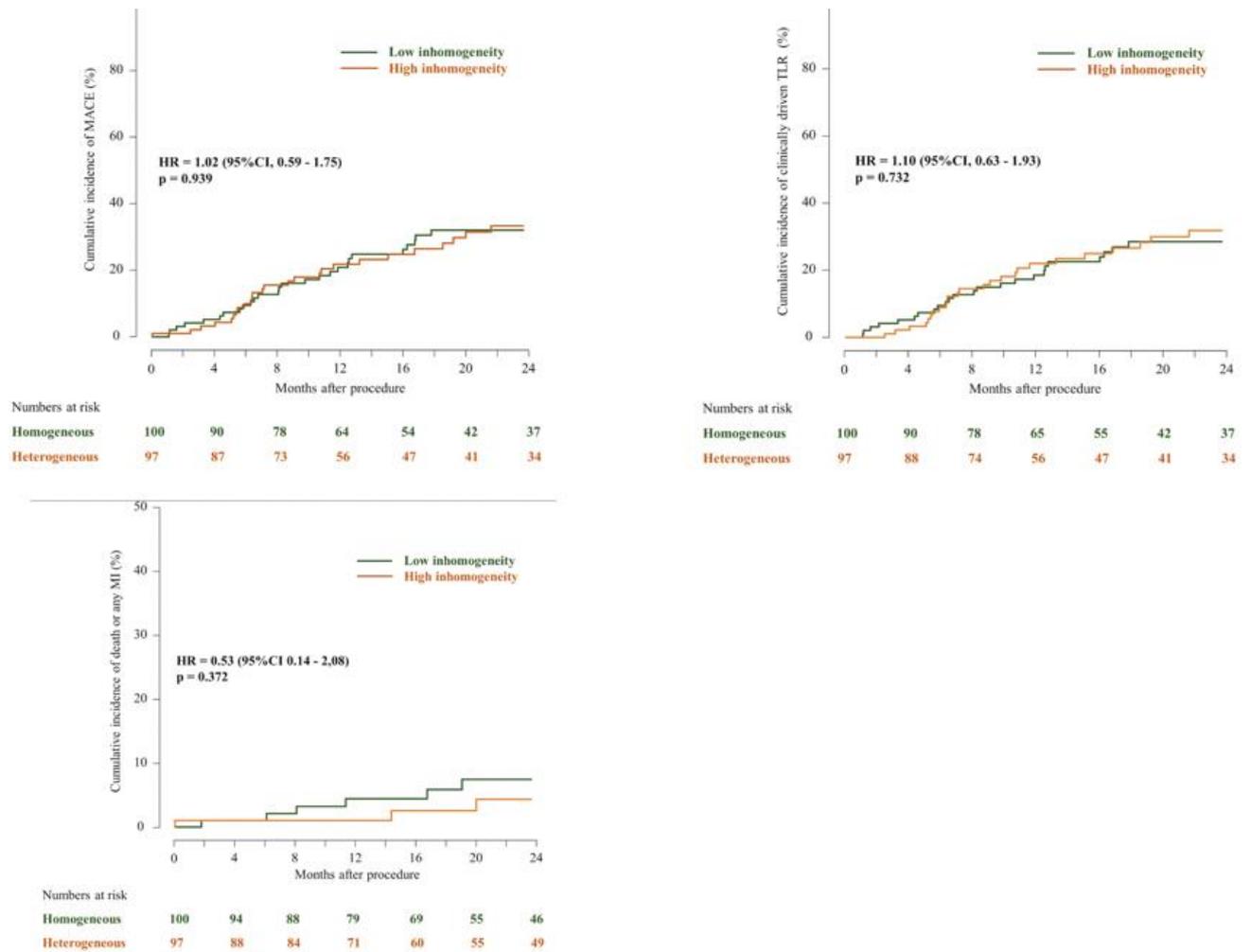


Abbildung 7. Vergleich von MACE-, TLR und Tod oder MI -Inzidenz unter Verwendung von Kaplan-Meier-Kurven bei Patienten, die als niedrig oder hoch inhomogen gruppiert wurden

5.3 Interaktion zwischen neointimalem Muster, Behandlungsmodalität und klinischen Ergebnissen

Im Abschnitt 5.1 wurden die klinischen, angiographischen und prozeduralen Charakteristika der Gruppen mit hoher und niedriger Inhomogenität je nach Behandlungsmodalität (DES oder DCB) gezeigt.

Tabelle 15 zeigt die klinischen Ergebnisse für jede neointimale Gruppe nach Behandlungsmodalität. Bemerkenswert ist, dass DES mit einem signifikanten Vorteil gegenüber DCB in der hohen [MACE: HR 0,26 (0,10-0,65), P=0,004; TLR: HR 0,28 (0,11-0,69), P=0,006], aber nicht in der Gruppe mit geringer Inhomogenität assoziiert war [MACE: HR 1,04 (0,48-2,25), P=0,917; TLR: HR 0,90 (0,39-2,05), P=0,797]. Die Abhängigkeit des Behandlungseffekts von DES und DCB vom Ausmaß der Inhomogenität der Neointima für den primären Endpunkt ist in Abbildung 9 dargestellt. Im Vergleich zu DCB als Behandlungsmodalität zeigte die Verwendung von DES in der Gruppe mit hoher Inhomogenität eine geringere kumulative Inzidenz von MACE.

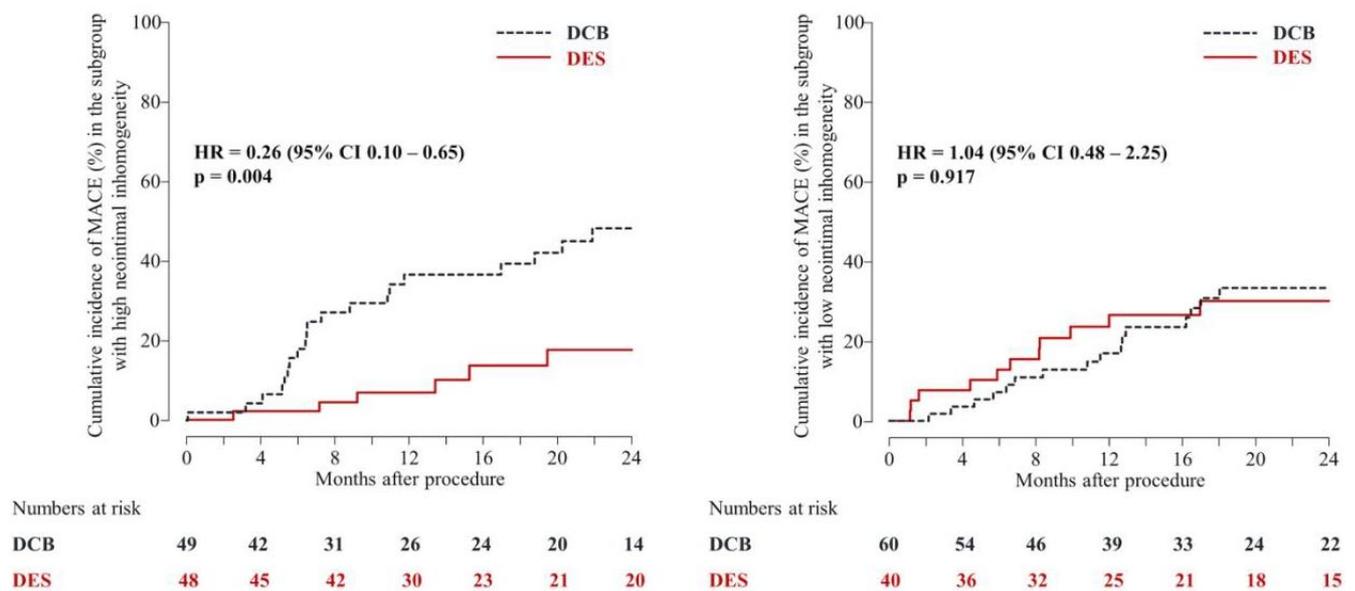


Abbildung 8. Die Abhängigkeit des Behandlungseffekts von DES und DCB vom Ausmaß der Inhomogenität der Neointima für den primären Endpunkt

5.4 Neoatherosklerose und klinische Ergebnisse

Da nur drei Patienten in der Gruppe mit niedriger Inhomogenität ein hohes Ausmaß an Neoatherosklerose aufwiesen, wurde die hoch inhomogene neointimale Gruppe weiter in zwei Untergruppen unterteilt: niedrig neoatherosklerotisch und hoch neoatherosklerotisch. Die grundlegenden klinischen und angiographischen Merkmale der OCT-basierten neointimalen Kategorisierung dieser Untergruppen sind in Tabelle 16 und 17 dargestellt.

50 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65,6 Jahren wurden als niedrig neoatherosklerotisch und 47 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 68,3 Jahren als hoch neoatherosklerotisch klassifiziert. 65% der Patienten hatten erhöhte Cholesterinwerte, 87% litten an arterieller Hypertonie und bei 38% wurde ein Diabetes mellitus diagnostiziert .

Signifikante Unterschiede in der klinischen Präsentation der kardialen Ereignissen ($p= 0,039$) wurden zwischen der Gruppe der Patienten mit niedrig neoatherosklerotischer Neointima und hoch neoatherosklerotischer Neointima beobachtet. Die hoch neoatherosklerotische Neointima hatte eine höhere Prävalenz von stabiler Angina pectoris (38 % vs. 64%) und eine geringere Prävalenz des akuten Koronarsyndroms (40% vs. 15%) im Vergleich zu Patienten mit niedrig neoatherosklerotischer Neointima (Tabelle 16).

Kein signifikanter Unterschied wurde bei den angiographischen Merkmalen beobachtet (Tabelle 17).

<i>Clinical characteristics according to the extent of neoatherosclerosis in the subgroup of patients with high inhomogeneity</i>			
	Low neoatherosclerosis n= 50	High neoatherosclerosis n= 47	P-value
Age,years	65.6±9.48	68.3±10.6	0.194
Men	40 (80.0)	37 (78.7)	>0.999
Current smoker	6 (12.0)	7 (14.9)	0.905
Ex-smoker	18 (36.0)	16 (34.0)	>0.999
Body mass index (kg/m²)	28.8±4.71	27.1±5.05	0.092
Hypercholesterolemia	31 (62.0)	32 (68.1)	0.678
Art. hypertension	42 (84.0)	42 (89.4)	0.634
Diabetes Mellitus	20 (40.0)	17 (36.2)	0.858
• Oral therapy	12 (24.0)	12 (25.5)	>0.999
• Insulin therapy	4 (8.0)	2 (4.3)	0.678

Previous MI	30 (60.0)	22 (46.8)	0.272
Previous CABG	8 (16.0)	3 (6.38)	0.241
<u>Clinical presentation:</u>			0.039
Silent ischemia	11 (22.0)	10 (21.3)	
Stable angina pectoris	19 (38.0)	30 (63.8)	
Unstable angina pectoris	8 (16.0)	4 (8.5)	
NSTEMI	11 (22.0)	3 (6.4)	
STEMI	1 (2.0)	0 (0.00)	
Multivessel disease	32 (64.0)	39 (83.0)	0.06
<u>Affected vessels:</u>			0.085
One vessel	18 (36.0)	8 (17.0)	
Two vessels	9 (18.0)	14 (29.8)	
Three vessels	23 (46.0)	25 (53.2)	
Ejection fraction (%)	60.0±12.9	57.0±13.8	0.417
<i>Data are shown as numbers (%) and mean ± SD</i>			
<u>Abbreviations:</u>			
MI myocardial infarction, CABG coronary artery bypass grafting, NSTEMI non-ST-elevation myocardial infarction, STEMI ST-elevation myocardial infarction			

Tabelle 16. Klinische Charakteristika entsprechend dem Ausmaß der Neoatherosklerose in der Untergruppe der Patienten mit hoher Inhomogenität.

<i>Angiographic and procedural characteristics according to the extent of neoatherosclerosis in the subgroup of patients with high non-homogeneity</i>			
	Low neoatherosclerosis n= 50	High neoatherosclerosis n= 47	P-value
<u>Target vessel:</u>			0.983
LAD	22 (44.0)	21 (44.7)	
LCA	1 (2.0)	1 (2.1)	
LCx	14 (28.0)	14 (29.8)	
RCA	13 (26.0)	11 (23.4)	
<u>Restenosis morphology:</u>			0.224
Focal body	19 (38.0)	19 (40.4)	
Focal margin	8 (16.0)	5 (10.6)	
Multifocal	0 (0.00)	2 (4.3)	
Diffuse intrastent	18 (36.0)	19 (40.4)	
Proliferative	4 (8.0)	0 (0.0)	
Complete occlusion	1 (2.0)	2 (4.3)	
Ostial lesion	9 (18.0)	10 (21.3)	0.88
Bifurcation lesion	15 (30.0)	14 (29.8)	>0.999
<u>QSA:</u>			
Reference Diameter (mm)	0.99±0.46	1.04±0.44	0.612
Pre-interventional MLD (mm)	2.49±0.42	2.51±0.54	0.836
Post-interventional MLD (mm)	65.7±14.4	64.8±13.0	0.746
Pre- interventional DS (%)	16.6±9.1	18.4±9.0	0.327
Post-interventional DS (%)	3.29±0.45	3.26±0.57	0.707

Total stented length (mm)	30.4±14.8	28.6±12.1	0.756
Maximal stent diameter (mm)	3.24±0.44	3.20±0.60	0.798
Nominal balloon diameter (mm)	18.0±5.0	16.5±4.7	0.121
Maximal balloon pressure (atm)	23 (46.0)	25 (53.2)	0.614
<i>Data are shown as numbers (%), mean ± SD</i>			
<u>Abbreviations:</u>			
LAD left anterior descending artery, LCA Left coronary artery, LCx left circumflex artery, RCA right coronary artery, QCA quantitative coronary analysis, MLD minimal lumen diameter, DS diameter Stenosis			

Tabelle 17. Angiographische Charakteristika entsprechend dem Ausmaß der Neoatherosklerose in der Untergruppe der Patienten mit hoher Inhomogenität.

In Tabelle 15 haben wir die Hazard Ratio eines niedrig und hoch neoatherosklerotischen Musters mit unseren Ergebnissen analysiert. Es gab keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die klinischen Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen.

5.5 Morphometrische Analyse der optischen Kohärenztomographie

Die morphometrischen Daten des OCT entsprechend dem dominierenden neointimalen Typ sind in Tabelle 18 dargestellt. Die morphometrische Analyse umfasste insgesamt 3505 Rahmen (33298 Streben) in der Gruppe mit geringer Inhomogenität und 2647 Rahmen (24967 Streben) in der Gruppe mit hoher Inhomogenität. Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Stentdurchmesser, Stentfläche, Lumendurchmesser, Lumenfläche, neointimale Dicke oder neointimale Fläche. Die neointimale Gewebecharakterisierung wurde in insgesamt 7675 Quadranten durchgeführt; der Anteil der inhomogenen Quadranten betrug 2,3% (0,0-6,4) bzw. 31,8% (18,2-60,7) in der Gruppe mit niedriger bzw. hoher Inhomogenität.

Optical coherence tomography characteristics according to the extent of inhomogeneity			
	Low inhomogeneity n= 100	High inhomogeneity n= 97	P-value
Frames analyzed	3505	2647	-
Struts analyzed	33298	24967	-
Mean stent area (mm ²)	6.50 (5.04-8.49)	6.59 (5.28-7.94)	0.533
Mean stent diameter (mm)	2.87 (2.53-3.28)	2.89 (2.59-3.18)	0.755
Min. stent diameter (mm)	2.74 (2.38-3.10)	2.74 (2.43-3.01)	0.652
Max. stent diameter (mm)	3.03 (2.67-3.47)	3.06 (2.74-3.39)	0.837
Mean lumen area (mm ²)	4.35 (2.91-6.28)	4.22 (3.01-6.17)	0.774
Mean lumen diameter (mm)	2.35 (1.91-2.82)	2.31 (1.95-2.80)	0.998
Min. lumen diameter (mm)	2.15 (1.74-2.58)	2.13 (1.77-2.57)	0.977
Max. lumen diameter (mm)	2.55 (2.09-3.07)	2.52 (2.14-3.04)	0.995
Mean area stenosis (%)	29.4 (14.7-47.1)	27.9 (14.9-46.4)	0.635
Neointimal area (mm ²)	1.75 (0.94-2.97)	1.76 (0.95-2.94)	0.618
Mean neointimal thickness (µm)	210.0 (110.0-390.0)	220.0 (120.0-390.0)	0.461
Strut coverage (%)	93.7	93.7	0.134
Strut malapposition (%)	0.89	1.19	0.392
Mean malapposition distance (µm)	160.0 (130.0-260.0)	180.0 (130.0-280.0)	0.978
Data are shown as counts (%) or median (25 th -75 th percentiles)			

Tabelle 18. Merkmale der optischen Kohärenztomographie entsprechend dem Ausmaß der Inhomogenität

6 Diskussion

Ziel der aktuellen Studie war, die Interaktion zwischen den optischen Merkmalen der Neointima und der Behandlungsmodalität (DES vs. DCB) hinsichtlich der klinischen Ergebnisse von Patienten, die sich einer PCI für ISR-Läsionen in einem großen multizentrischen europäischen Register unterziehen, zu evaluieren.

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- I. bei Patienten, die sich mit ISR vorstellten und mit DCB oder DES behandelt wurden, gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf MACE oder klinisch bedingte TLR zwischen Gruppen mit niedriger und hoher Inhomogenität ;
- II. es besteht eine signifikante Interaktion zwischen Behandlungsmodalität und neointimalem Muster mit einem Vorteil von DES gegenüber DCB in der Gruppe mit hoher Inhomogenität und keinem Unterschied in der Gruppe mit niedriger Inhomogenität;
- III. in der Population der Patienten mit hoher neointimaler Inhomogenität gab es keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die klinischen Ergebnisse zwischen den Untergruppen mit niedriger und hoher Neoatherosklerose.

Basierend auf den Ergebnissen verfügbarer randomisierter klinischer Studien, wobei DES und DCB sich als ähnlich wirksam herausstellten (Giacoppo et al., 2019; Siontis et al., 2015), empfehlen die aktuellen europäischen Richtlinien die Verwendung entweder von DES oder DCB für die Behandlung der koronaren ISR (Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad A) (Neumann et al., 2019).

Im Vergleich zu DES besteht die Wirksamkeit des medikamentenfreisetzungsfähigen Ballons darin, dass das für die anhaltende Unterdrückung der Zellproliferation erforderliche Medikament innerhalb einer Minute nach der Aufdehnung an die Gefäßwand abgegeben wird (Fernando Alfonso et al., 2014; Cremers et al., 2009; Bruno Scheller et al., 2004). Vor allem DCB stellt eine besonders attraktive Behandlungsoption dar, da sie günstige angiographische Ergebnisse liefern kann, ohne dass neue Stentschichten hinzugefügt werden müssen. Ein solcher Wirkmechanismus lässt vermuten, dass ISR-Läsionen, die reich an glatten

Muskelzellen sind, für die DCB-Behandlung besonders geeignet sind. OCT-Validierungsstudien gegen den Goldstandard der Histologie haben gezeigt, dass ein homogenes neointimales Muster konsistent mit dieser Abundanz glatter Muskelzellen korreliert (Lutter et al., 2016). Andererseits könnten die klinischen Ergebnisse nach wiederholter DES-Implantation im Vergleich zur DCB-

Angioplastie weniger abhängig von den zugrunde liegenden neointimalen Mustern sein. Eine wiederholte DES-Implantation ist jedoch mit potenziellen Nachteilen verbunden, die hauptsächlich auf zusätzliche Stentschichten und die Entwicklung von Neoatherosklerose zurückzuführen sind.

Histologische und klinische Studien haben einen beschleunigten Verlauf der Neoatherosklerose nach DES-Implantation bestätigt (Nakazawa et al., 2011; Otsuka et al., 2015), der auf eine verzögerte Endothelialisierung und persistierende endotheliale Dysfunktion zurückzuführen ist (Otsuka et al., 2015), die wiederum eine wiederholte ISR und Stentthrombose auslöst (Adriaenssens et al., 2017; Joner et al., 2018; Erion Xhepa et al., 2019).

Basierend auf diesen Erkenntnissen und wie im Rahmen unserer Studie zeigten Tada et al. eine Ähnlichkeit der TLR-Raten für homogenes neointimales Gewebe nach DES- und DCB-Therapie in einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 6-9 Monaten in der Routine-Surveillance-Angiographie (Tada et al., 2015). Aus praktischer Sicht unterstützen die klinischen Ergebnisse unserer Studie die Verwendung von DES statt der DCB-Angioplastie bei ISR-Läsionen mit hoher Inhomogenität der Neointima. Andererseits sprechen die vergleichbaren klinischen Ergebnisse in Verbindung mit der Vermeidung zusätzlicher Stentschichten für den Einsatz der DCB-Angioplastie bei ISR-Läsionen mit geringer Inhomogenität der Neointima.

In einer kürzlich durchgeführten Meta-Analyse individueller Patientendaten aus zehn verfügbaren randomisierten klinischen Studien wurden Patienten eingeschlossen, die sich einer Behandlung mit Paclitaxel-beschichteter Ballonangioplastie oder medikamentenbeschichtetem Stenting bei koronarer ISR unterziehen (Giacoppo et al., 2019). In dieser Studie erwies sich die wiederholte DES-Implantation als statistisch überlegen, selbst wenn sie klinisch nur mäßig wirksamer als die DCB-Angioplastie in Bezug auf TLR ist. Im Verlauf wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien in Bezug auf den primären Sicherheitsendpunkt Gesamttod, Myokardinfarkt oder Zielläsionstherapie festgestellt. Außerdem wurde nach multivariabler Adjustierung ein numerischer Anstieg im Zusammenhang mit der wiederholten DES-Implantation beobachtet. In der Tat wurde die statistische Signifikanz, die mit DES verbundenen Risikoreduktion in der zweistufigen Sensitivitätsanalyse also nicht bestätigt. Die Ergebnisse unserer Studie könnten eine Grundlage für die Interpretation solcher Befunde bieten. Da keine intravaskuläre Bildgebung durchgeführt wurde, kann die Hypothese aufgestellt werden, dass in diesen Studien in jeder Behandlungsgruppe eine Mischung aus neointimalen Mustern

eingeschlossen war. Folglich hätten die günstigen Ergebnisse der PCB-Angioplastie bei Patienten mit niedrig neointimaler Inhomogenität durch die weniger günstigen Ergebnisse bei Patienten mit hoch neointimaler Inhomogenität teilweise durch die weniger günstigen Ergebnisse bei Patienten mit hoch neointimaler Inhomogenität ausgeglichen werden können, was wiederum die geringere Wirksamkeit der PCB-Angioplastie im Vergleich zur wiederholten DES-Implantation erklären könnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Einbeziehung des intravaskulären OCT in den ISR-Behandlungsalgorithmus durch die Anpassung der Behandlungsstrategie an die spezifischen ISR-Läsionscharakteristika eine weitere Verfeinerung der Behandlungsentscheidungen ermöglicht und damit die Behandlungsergebnisse in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit positiv beeinflusst.

7 Schlussfolgerungen

Bei Patienten, die sich mit ISR vorstellten und entweder mit DCB oder DES behandelt wurden, gab es keine signifikanten Unterschiede in den klinischen Ergebnissen zwischen den Gruppen mit niedriger und hoher neointimaler Inhomogenität. Die explorative Analyse zeigte eine signifikante Interaktion zwischen Behandlungsmodalität und neointimalem Muster mit einem signifikanten Vorteil der DES-Implantation im Vergleich zur DCB-Angioplastie bei Läsionen mit hoher neointimaler Inhomogenität und vergleichbare Ergebnisse zwischen den Behandlungsstrategien bei Läsionen mit geringer neointimaler Inhomogenität. Wenn diese Ergebnisse durch prospektive dedizierte Studien bestätigt werden, sprechen sie für eine wiederholte DES-Implantation bei Läsionen mit hoher neointimaler Inhomogenität, während die DCB-Angioplastie eine besonders sichere und effektive Behandlung von Läsionen mit geringer neointimaler Inhomogenität darstellen könnte.

8 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse des vorliegenden Berichts sollten einige Einschränkungen berücksichtigt werden. Erstens sollten aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie ihre Ergebnisse als hypothesengenerierend interpretiert werden. Zweitens sollte die mögliche Verzerrung der Patienten- und Läsionsauswahl berücksichtigt werden, da Patienten mit ISR nicht nacheinander eingeschlossen wurden. Drittens lag die Behandlungsstrategie im Ermessen des Operateurs und könnte eine zusätzliche Verzerrung darstellen. Viertens zeigte das Index-Stent-Intervall, obwohl es sich zwischen den Gruppen nicht unterschied, eine beträchtliche Variabilität und könnte einen zusätzlichen Störfaktor darstellen.

9 Referenzen

- Adriaenssens, T., Dens, J., Ughi, G., Bennett, J., Dubois, C., Sinnaeve, P., . . . Desmet, W. (2014). Optical coherence tomography study of healing characteristics of paclitaxel-eluting balloons vs. everolimus-eluting stents for in-stent restenosis: the SEDUCE (Safety and Efficacy of a Drug eluting balloon in Coronary artery rEstenosis) randomised clinical trial. *EuroIntervention*, *10*(4), 439-448. doi:10.4244/eijv10i4a77
- Adriaenssens, T., Joner, M., Godschalk, T. C., Malik, N., Alfonso, F., Xhepa, E., . . . Byrne, R. A. (2017). Optical Coherence Tomography Findings in Patients With Coronary Stent Thrombosis: A Report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort). *Circulation*, *136*(11), 1007-1021. doi:10.1161/circulationaha.117.026788
- Alfonso, F., Byrne, R. A., Rivero, F., & Kastrati, A. (2014). Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol*, *63*(24), 2659-2673. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.545
- Alfonso, F., Pérez-Vizcayno, M. J., Cárdenas, A., del Blanco, B. G., García-Touchard, A., López-Minguéz, J. R., . . . Iñiguez, A. (2015). 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*(1), 23-33.
- Alfonso, F., Pérez-Vizcayno, M. J., Cárdenas, A., del Blanco, B. G., Seidelberger, B., Iñiguez, A., . . . Sanchís, J. (2014). 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*(14), 1378-1386.
- Alfonso, F., Pérez-Vizcayno, M. J., Dutary, J., Zueco, J., Cequier, A., García-Touchard, A., . . . Investigators, R.-I. S. (2012). Implantation of a drug-eluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis. Results from a prospective multicenter study (RIBS III [Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent]). *JACC. Cardiovascular interventions*, *5*(7), 728-737. doi:10.1016/j.jcin.2012.03.017

- Baran, K. W., Lasala, J. M., Cox, D. A., Mascioli, S. R., Song, A., Deshpande, M. C., . . . Dawkins, K. D. (2011). A clinical risk score for the prediction of very late stent thrombosis in drug eluting stent patients. *EuroIntervention*, *6*(8), 949-954. doi:10.4244/eijv6i8a165
- Barlis, P., Regar, E., Serruys, P. W., Dimopoulos, K., van der Giessen, W. J., van Geuns, R. J., . . . di Mario, C. (2010). An optical coherence tomography study of a biodegradable vs. durable polymer-coated limus-eluting stent: a LEADERS trial sub-study. *Eur Heart J*, *31*(2), 165-176. doi:10.1093/eurheartj/ehp480
- Barton, M., Grüntzig, J., Husmann, M., & Rösch, J. (2014). Balloon angioplasty—the legacy of Andreas Grüntzig, MD (1939–1985). *Frontiers in cardiovascular medicine*, *1*, 15. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4671350/pdf/fcvm-01-00015.pdf>
- Belkacemi, A., Agostoni, P., Nathoe, H. M., Voskuil, M., Shao, C., Van Belle, E., . . . Stella, P. R. (2012). First results of the DEB-AMI (drug eluting balloon in acute ST-segment elevation myocardial infarction) trial: a multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in primary percutaneous coronary intervention with 6-month angiographic, intravascular, functional, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*, *59*(25), 2327-2337. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.027
- Intracoronary Optical Coherence Tomography: A Comprehensive Review. Clinical and Research Applications, (2009).
- Biondi-Zoccai, G. G., Lotrionte, M., Agostoni, P., Abbate, A., Fusaro, M., Burzotta, F., . . . Sangiorgi, G. (2006). A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J*, *27*(22), 2667-2674. doi:10.1093/eurheartj/ehl334
- Bom, N., Lancée, C. T., & Van Egmond, F. C. (1972). An ultrasonic intracardiac scanner. In *Ultrasonics*.
- Braunwald, E. (2003). The Simon Dack lecture. Cardiology: the past, the present, and the future. *J Am Coll Cardiol*, *42*(12), 2031-2041. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.025
- Buerke, M., Guckenbiehl, M., Schwertz, H., Buerke, U., Hilker, M., Platsch, H., . . . Weyrich, A. S. (2007). Intramural delivery of Sirolimus prevents vascular remodeling following balloon injury. *Biochim Biophys Acta*, *1774*(1), 5-15. doi:10.1016/j.bbapap.2006.04.018
- Byrne, R. A., Joner, M., Alfonso, F., & Kastrati, A. (2014). Drug-coated balloon therapy in coronary and peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol*, *11*(1), 13-23. doi:10.1038/nrcardio.2013.165
- Byrne, R. A., Joner, M., & Kastrati, A. (2015). Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*, *36*(47), 3320-3331. doi:10.1093/eurheartj/ehv511
- Byrne, R. A., Mehilli, J., Iijima, R., Schulz, S., Pache, J., Seyfarth, M., . . . Kastrati, A. (2009). A polymer-free dual drug-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial vs. polymer-based drug-eluting stents. *Eur Heart J*, *30*(8), 923-931. doi:10.1093/eurheartj/ehp044
- Byrne, R. A., Neumann, F.-J., Mehilli, J., Piniček, S., Wolff, B., Tiroch, K., . . . Ibrahim, T. (2013). 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. *The Lancet*, *381*(9865), 461-467.
- Caixeta, A., Leon, M. B., Lansky, A. J., Nikolsky, E., Aoki, J., Moses, J. W., . . . Mehran, R. (2009). 5-year clinical outcomes after sirolimus-eluting stent implantation insights from a patient-level pooled analysis of 4 randomized trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*, *54*(10), 894-902. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.077

- Cassese, S., Byrne, R. A., Tada, T., Piniack, S., Joner, M., Ibrahim, T., . . . Kastrati, A. (2014). Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*, *100*(2), 153-159. doi:10.1136/heartjnl-2013-304933
- Choma, M., Sarunic, M., Yang, C., & Izatt, J. (2003). Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography. In *Optics Express* (Vol. 11, pp. 2183): The Optical Society.
- Coletta, J., Suzuki, N., Nascimento, B. R., Bezerra, H. G., Rosenthal, N., Guagliumi, G., . . . Costa, M. A. (2010). Use of optical coherence tomography for accurate characterization of atherosclerosis. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, *94*(2), 250-259. doi:10.1590/s0066-782x2010000200020
- Cosgrave, J., Melzi, G., Biondi-Zoccai, G. G., Airolidi, F., Chieffo, A., Sangiorgi, G. M., . . . Colombo, A. (2006). Drug-eluting stent restenosis the pattern predicts the outcome. *J Am Coll Cardiol*, *47*(12), 2399-2404. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.046
- Cremers, B., Speck, U., Kaufels, N., Mahnkopf, D., Kühler, M., Böhm, M., & Scheller, B. (2009). Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping. *Thrombosis and haemostasis*, *101*(1), 201-206. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19132209>
- Daemen, J., Ong, A. T., Stefanini, G. G., Tsuchida, K., Spindler, H., Sianos, G., . . . Serruys, P. W. (2006). Three-year clinical follow-up of the unrestricted use of sirolimus-eluting stents as part of the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Am J Cardiol*, *98*(7), 895-901. doi:10.1016/j.amjcard.2006.04.031
- Dangas, G. D., Claessen, B. E., Caixeta, A., Sanidas, E. A., Mintz, G. S., & Mehran, R. (2010). In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *Journal of the American College of Cardiology*, *56*(23), 1897-1907. Retrieved from
- De Beule, M., Mortier, P., Carlier, S. G., Verheghe, B., Van Impe, R., & Verdonck, P. (2008). Realistic finite element-based stent design: the impact of balloon folding. *J Biomech*, *41*(2), 383-389. doi:10.1016/j.jbiomech.2007.08.014
- de la Torre-Hernandez, J. M., Alfonso, F., Hernandez, F., Elizaga, J., Sanmartin, M., Pinar, E., . . . Mauri, J. (2008). Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio ESpanol sobre TROmbosis de stents FARmacoactivos). *J Am Coll Cardiol*, *51*(10), 986-990. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.057
- Eeckhout, E., Serruys, P., Wijns, W., Vahanian, A., Sambeek, M., & Palma, R. (2012). Percutaneous interventional cardiovascular medicine: The PCR-EAPCI textbook.
- Erdmann, E. (2011). *klinische Kardiologie Krankheit des Herzens, des Kreislaufs und der herznachen Gefäße* (8., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed.). Köln.
- Falk, E., Nakano, M., Bentzon, J. F., Finn, A. V., & Virmani, R. (2013). Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*, *34*(10), 719-728. doi:10.1093/eurheartj/ehs411
- Farb, A., & Boam, A. B. (2007). Stent thrombosis redux—the FDA perspective. *New England Journal of Medicine*, *356*(10), 984-987. Retrieved from https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp068304?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
- Farb, A., Burke, A. P., Kolodgie, F. D., & Virmani, R. (2003). Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation*, *108*(14), 1701-1706. doi:10.1161/01.Cir.0000091115.05480.B0
- Farb, A., Sangiorgi, G., Carter, A. J., Walley, V. M., Edwards, W. D., Schwartz, R. S., & Virmani, R. (1999). Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*, *99*(1), 44-52. doi:10.1161/01.cir.99.1.44

- Fattori, R., & Piva, T. (2003). Drug-eluting stents in vascular intervention. *The Lancet*, 361(9353), 247-249.
- Felix, C. M., van den Berg, V. J., Hoeks, S. E., Fam, J. M., Lenzen, M., Boersma, E., . . . van Geuns, R. J. M. (2018). Mid-term outcomes of the Absorb BVS versus second-generation DES: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 13(5), e0197119. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5942828/pdf/pone.0197119.pdf>
- Forrester, J. S., Fishbein, M., Helfant, R., & Fagin, J. (1991). A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, 17(3), 758-769. Retrieved from
- Galloe, A. M., Thuesen, L., Kelbaek, H., Thayssen, P., Rasmussen, K., Hansen, P. R., . . . Lassen, J. F. (2008). Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. *Jama*, 299(4), 409-416. doi:10.1001/jama.299.4.409
- Garcia-Guimaraes, M., Antuña, P., Maruri-Sanchez, R., Vera, A., Cuesta, J., Bastante, T., . . . Alfonso, F. (2019). Calcified neoatherosclerosis causing in-stent restenosis: prevalence, predictors, and implications. *Coron Artery Dis*, 30(1), 1-8. doi:10.1097/mca.0000000000000669
- Garg, S., Smith, K., Torguson, R., Okabe, T., Slottow, T. L., Steinberg, D. H., . . . Waksman, R. (2007). Treatment of drug-eluting stent restenosis with the same versus different drug-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv*, 70(1), 9-14. doi:10.1002/ccd.21106
- Giacoppo, D., Alfonso, F., Xu, B., Claessen, B., Adriaenssens, T., Jensen, C., . . . Byrne, R. A. (2019). Paclitaxel-coated balloon angioplasty vs. drug-eluting stenting for the treatment of coronary in-stent restenosis: a comprehensive, collaborative, individual patient data meta-analysis of 10 randomized clinical trials (DAEDALUS study). *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehz594
- Gonzalo, N., Serruys, P. W., García-García, H. M., Van Soest, G., Okamura, T., Ligthart, J., . . . Regar, E. (2009). Comparación cuantitativa ex vivo e in vivo de las dimensiones del lumen medidas por tomografía de coherencia óptica y ecografía intravascular en arterias coronarias humanas. In *Revista Espanola de Cardiologia* (Vol. 62, pp. 615-624).
- Gonzalo, N., Serruys, P. W., Okamura, T., van Beusekom, H. M., Garcia-Garcia, H. M., van Soest, G., . . . Regar, E. (2009). Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. In *The American Heart Journal* (Vol. 158, pp. 284-293): Mosby, Inc.
- Grube, E., Gerckens, U., Buellesfeld, L., & Fitzgerald, P. J. (2002). Images in cardiovascular medicine. Intracoronary imaging with optical coherence tomography: a new high-resolution technology providing striking visualization in the coronary artery. *Circulation*, 106, 2409-2410. doi:10.1161/01.cir.0000037784.22657.6e
- Grube, E., Gerckens, U., Buellesfeld, L., & Fitzgerald, P. J. (2002). Intracoronary imaging with optical coherence tomography: A new high-resolution technology providing striking visualization in the coronary artery. In *Circulation* (Vol. 106, pp. 2409-2410).
- Grube, E., Hauptmann, K. E., Buellesfeld, L., Lim, V., & Abizaid, A. (2005). Six-month results of a randomized study to evaluate safety and efficacy of a Biolimus A9 eluting stent with a biodegradable polymer coating. *EuroIntervention*, 1(1), 53-57.
- Habara, M., Terashima, M., Nasu, K., Kaneda, H., Inoue, K., Ito, T., . . . Suzuki, T. (2011). Difference of tissue characteristics between early and very late restenosis lesions after bare-metal stent implantation: an optical coherence tomography study. *Circ Cardiovasc Interv*, 4(3), 232-238. doi:10.1161/circinterventions.110.959999
- Habara, M., Terashima, M., & Suzuki, T. (2009). Detection of atherosclerotic progression with rupture of degenerated in-stent intima five years after bare-metal stent implantation using optical coherence tomography. *J Invasive Cardiol*, 21(10), 552-553.
- Habara, S., Iwabuchi, M., Inoue, N., Nakamura, S., Asano, R., Nanto, S., . . . Mitsudo, K. (2013). A multicenter randomized comparison of paclitaxel-coated balloon catheter with

- conventional balloon angioplasty in patients with bare-metal stent restenosis and drug-eluting stent restenosis. *Am Heart J*, 166(3), 527-533. doi:10.1016/j.ahj.2013.07.002
- Habara, S., Mitsudo, K., Kadota, K., Goto, T., Fujii, S., Yamamoto, H., . . . Yoshino, M. (2011). Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv*, 4(2), 149-154. doi:10.1016/j.jcin.2010.10.012
- Hausmann, D., Erbel, R., Alibelli-Chemarin, M.-J., Boksich, W., Caracciolo, E., Cohn, J. M., . . . Yock, P. G. (1995). The Safety of Intracoronary Ultrasound. *Circulation*, 91, 623-630. doi:10.1161/01.cir.91.3.623
- Higo, T., Ueda, Y., Oyabu, J., Okada, K., Nishio, M., Hirata, A., . . . Kodama, K. (2009). Atherosclerotic and thrombogenic neointima formed over sirolimus drug-eluting stent: an angioscopic study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2(5), 616-624. doi:10.1016/j.jcmg.2008.12.026
- Hoffmann, R., Mintz, G. S., Dussaillant, G. R., Popma, J. J., Pichard, A. D., Satler, L. F., . . . Leon, M. B. (1996). Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*, 94(6), 1247-1254. doi:10.1161/01.cir.94.6.1247
- Holmes, D. R., Jr., Teirstein, P., Satler, L., Sketch, M., O'Malley, J., Popma, J. J., . . . Cohen, S. A. (2006). Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *Jama*, 295(11), 1264-1273. doi:10.1001/jama.295.11.1264
- Iakovou, I., Schmidt, T., Bonizzoni, E., Ge, L., Sangiorgi, G. M., Stankovic, G., . . . Colombo, A. (2005). Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*, 293(17), 2126-2130. doi:10.1001/jama.293.17.2126
- Iqbal, J., Serruys, P. W., Silber, S., Kelbaek, H., Richardt, G., Morel, M. A., . . . Windecker, S. (2015). Comparison of zotarolimus- and everolimus-eluting coronary stents: final 5-year report of the RESOLUTE all-comers trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 8(6), e002230. doi:10.1161/circinterventions.114.002230
- Jang, I. K., Bouma, B. E., Kang, D. H., Park, S. J., Park, S. W., Seung, K. B., . . . Tearney, G. J. (2002). Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: Comparison with intravascular ultrasound. In *Journal of the American College of Cardiology*.
- Jang, I. K., Tearney, G., & Bouma, B. (2001). Visualization of tissue prolapse between coronary stent struts by optical coherence tomography: Comparison with intravascular Ultrasound. In *Circulation* (Vol. 104, pp. 2754): Lippincott Williams and Wilkins.
- Joner, M., Finn, A. V., Farb, A., Mont, E. K., Kolodgie, F. D., Ladich, E., . . . Virmani, R. (2006). Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*, 48(1), 193-202. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.042
- Joner, M., Finn, A. V., Farb, A., Mont, E. K., Kolodgie, F. D., Ladich, E., . . . Virmani, R. (2006). Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans. Delayed Healing and Late Thrombotic Risk. In *Journal of the American College of Cardiology*.
- Joner, M., Koppa, T., Byrne, R. A., Castellanos, M. I., Lewerich, J., Novotny, J., . . . Kastrati, A. (2018). Neoatherosclerosis in Patients With Coronary Stent Thrombosis: Findings From Optical Coherence Tomography Imaging (A Report of the PRESTIGE Consortium). *JACC Cardiovasc Interv*, 11(14), 1340-1350. doi:10.1016/j.jcin.2018.02.029
- Joner, M., Nakazawa, G., Finn, A. V., Quee, S. C., Coleman, L., Acampado, E., . . . Virmani, R. (2008). Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 52(5), 333-342. doi:10.1016/j.jacc.2008.04.030
- Kang, S. J., Mintz, G. S., Akasaka, T., Park, D. W., Lee, J. Y., Kim, W. J., . . . Park, S. J. (2011). Optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation. In *Circulation* (Vol. 123, pp. 2954-2963).

- Kastrati, A., Mehilli, J., von Beckerath, N., Dibra, A., Hausleiter, J., Pache, J., . . . Schömig, A. (2005). Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *Jama*, *293*(2), 165-171.
- Kastrati, A., Schomig, A., Dietz, R., Neumann, F. J., & Richardt, G. (1993). Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. *Circulation*, *87*(5), 1498-1505. doi:10.1161/01.cir.87.5.1498
- Kastrati, A., Schomig, A., Elezi, S., Schuhlen, H., Dirschinger, J., Hadamitzky, M., . . . Neumann, F. J. (1997). Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*, *30*(6), 1428-1436. doi:10.1016/s0735-1097(97)00334-3
- Kawase, Y., Hoshino, K., Yoneyama, R., McGregor, J., Hajjar, R. J., Jang, I. K., & Hayase, M. (2005). In vivo volumetric analysis of coronary stent using optical coherence tomography with a novel balloon occlusion-flushing catheter: A comparison with intravascular ultrasound. In *Ultrasound in Medicine and Biology*.
- Kereiakes, D. J., Wang, H., Popma, J. J., Kuntz, R. E., Donohoe, D. J., Schofer, J., . . . Moses, J. W. (2006). Periprocedural and late consequences of overlapping Cypher sirolimus-eluting stents: pooled analysis of five clinical trials. *J Am Coll Cardiol*, *48*(1), 21-31. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.058
- Khamis, R. Y., Ammari, T., & Mikhail, G. W. (2016). Gender differences in coronary heart disease. *Heart*, *102*(14), 1142-1149. doi:10.1136/heartjnl-2014-306463
- Kolandaivelu, K., Swaminathan, R., Gibson, W. J., Kolachalama, V. B., Nguyen-Ehrenreich, K. L., Giddings, V. L., . . . Edelman, E. R. (2011). Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation*, *123*(13), 1400-1409. doi:10.1161/circulationaha.110.003210
- Kornowski, R., Hong, M. K., Tio, F. O., Bramwell, O., Wu, H., & Leon, M. B. (1998). In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *Journal of the American College of Cardiology*, *31*(1), 224-230. Retrieved from
- Kubo, T., Imanishi, T., Kitabata, H., Kuroi, A., Ueno, S., Yamano, T., . . . Akasaka, T. (2008). Comparison of Vascular Response After Sirolimus-Eluting Stent Implantation Between Patients With Unstable and Stable Angina Pectoris. A Serial Optical Coherence Tomography Study. In *JACC: Cardiovascular Imaging*.
- Application of optical coherence tomography in percutaneous coronary intervention, 76 2076-2083 (2012).
- Kuchulakanti, P. K., Chu, W. W., Torguson, R., Ohlmann, P., Rha, S. W., Clavijo, L. C., . . . Waksman, R. (2006). Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation*, *113*(8), 1108-1113. doi:10.1161/circulationaha.105.600155
- Kufner, S., Joner, M., Schneider, S., Tolg, R., Zrenner, B., Repp, J., . . . Byrne, R. A. (2017). Neointimal Modification With Scoring Balloon and Efficacy of Drug-Coated Balloon Therapy in Patients With Restenosis in Drug-Eluting Coronary Stents: A Randomized Controlled Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, *10*(13), 1332-1340. doi:10.1016/j.jcin.2017.04.024
- Kufner, S., Xhepa, E., Lutter, C., Cassese, S., & Joner, M. (2017). Optical coherence tomography in drug-eluting stent restenosis: a technique in need of a strategy. *Minerva Cardioangiol*, *65*(1), 61-67. doi:10.23736/s0026-4725.16.04241-9
- Kume, T., Akasaka, T., Kawamoto, T., Watanabe, N., Toyota, E., Sukmawan, R., . . . Yoshida, K. (2005). Visualization of neointima formation by optical coherence tomography. In *International Heart Journal* (Vol. 46, pp. 1133-1136).
- Lapp, H. (2019). *Das Herzkatheter Buch*

- Diagnostische und interventionelle Kathetertechnik* (% Vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed.). Stuttgart.
- Lee, D. H., & de la Torre Hernandez, J. M. (2018). The Newest Generation of Drug-eluting Stents and Beyond. *Eur Cardiol*, *13*(1), 54-59. doi:10.15420/ecr.2018:8:2
- Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., . . . Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*, *5*(1), 56. doi:10.1038/s41572-019-0106-z
- Liistro, F., Porto, I., Angioli, P., Grotti, S., Ducci, K., Falsini, G., & Bolognese, L. (2013). Elutax paclitaxel-eluting balloon followed by bare-metal stent compared with Xience V drug-eluting stent in the treatment of de novo coronary stenosis: a randomized trial. *Am Heart J*, *166*(5), 920-926. doi:10.1016/j.ahj.2013.08.023
- Loh, J. P., Barbash, I. M., & Waksman, R. (2013). The current status of drug-coated balloons in percutaneous coronary and peripheral interventions. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, *9*(8), 979-988.
- Luscher, T. F., Steffel, J., Eberli, F. R., Joner, M., Nakazawa, G., Tanner, F. C., & Virmani, R. (2007). Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*, *115*(8), 1051-1058. doi:10.1161/circulationaha.106.675934
- Lutter, C., Mori, H., Yahagi, K., Ladich, E., Joner, M., Kutys, R., . . . Finn, A. V. (2016). Histopathological Differential Diagnosis of Optical Coherence Tomographic Image Interpretation After Stenting. *JACC Cardiovasc Interv*, *9*(24), 2511-2523. doi:10.1016/j.jcin.2016.09.016
- Mancuso, J. J., Halaney, D. L., Elahi, S., Ho, D., Wang, T., Ouyang, Y., . . . Feldman, M. D. (2014). Intravascular optical coherence tomography light scattering artifacts: merry-go-rounding, blooming, and ghost struts. *J Biomed Opt*, *19*(12), 126017. doi:10.1117/1.Jbo.19.12.126017
- Masiero, G., Fovino, L. N., Schiavo, A., Ueshima, D., & Abdelhaleem, M. R. (2018). Percutaneous Coronary Intervention with Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds in Diffuse Coronary Artery Disease: Current Knowledge and Future Perspectives.
- Mauri, L., Hsieh, W.-h., Massaro, J. M., Ho, K. K., D'Agostino, R., & Cutlip, D. E. (2007). Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *New England Journal of Medicine*, *356*(10), 1020-1029.
- Mehilli, J., Byrne, R. A., Tiroch, K., Pinieck, S., Schulz, S., Kufner, S., . . . Kastrati, A. (2010). Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol*, *55*(24), 2710-2716. doi:10.1016/j.jacc.2010.02.009
- Mehran, R., Dangas, G., Abizaid, A. S., Mintz, G. S., Lansky, A. J., Satler, L. F., . . . Leon, M. B. (1999). Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*, *100*(18), 1872-1878. doi:10.1161/01.cir.100.18.1872
- Mieres, J., Fernandez-Pereira, C., Risau, G., Solorzano, L., Pauletto, R., Rodriguez-Granillo, A. M., . . . Rodriguez, A. E. (2012). One-year outcome of patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention with three different revascularization strategies: results from the Diabetic Argentina Registry (DEAR). *Cardiovasc Revasc Med*, *13*(5), 265-271. doi:10.1016/j.carrev.2012.06.001
- Mintz, G. S., & Guagliumi, G. (2017). Intravascular imaging in coronary artery disease. *Lancet*, *390*(10096), 793-809. doi:10.1016/s0140-6736(17)31957-8
- Mintz, G. S., Nissen, S. E., Anderson, W. D., Bailey, S. R., Erbel, R., Fitzgerald, P. J., . . . Yock, P. G. (2001). American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A

- report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 37(5), 1478-1492. doi:10.1016/s0735-1097(01)01175-5
- Mintz, G. S., Popma, J. J., Hong, M. K., Pichard, A. D., Kent, K. M., Satler, L. F., & Leon, M. B. (1996). Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis. *Am J Cardiol*, 78(3a), 18-22. doi:10.1016/s0002-9149(96)00493-6
- Moreno, R., Fernández, C., Hernández, R., Alfonso, F., Angiolillo, D. J., Sabaté, M., . . . Macaya, C. (2005). Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(6), 954-959. Retrieved from
- Nagai, H., Ishibashi-Ueda, H., & Fujii, K. (2010). Histology of highly echolucent regions in optical coherence tomography images from two patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 75(6), 961-963. doi:10.1002/ccd.22267
- Nakano, M., Otsuka, F., Yahagi, K., Sakakura, K., Kutys, R., Ladich, E. R., . . . Virmani, R. (2013). Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics. *European Heart Journal*, 34(42), 3304-3313. doi:10.1093/eurheartj/eh241
- Nakazawa, G., Otsuka, F., Nakano, M., Vorpahl, M., Yazdani, S. K., Ladich, E., . . . Virmani, R. (2011). The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*, 57(11), 1314-1322. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.011
- Nakazawa, G., Vorpahl, M., Finn, A. V., Narula, J., & Virmani, R. (2009). One step forward and two steps back with drug-eluting-stents: from preventing restenosis to causing late thrombosis and nouveau atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2(5), 625-628. doi:10.1016/j.jcmg.2009.01.011
- Neumann, F. J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., . . . Zembala, M. O. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*, 14(14), 1435-1534. doi:10.4244/eijy19m01_01
- Niccoli, G., Montone, R. A., Ferrante, G., & Crea, F. (2010). The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, 56(22), 1783-1793. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.045
- Nikam, N., Steinberg, T. B., & Steinberg, D. H. (2014). Advances in stent technologies and their effect on clinical efficacy and safety. *Med Devices (Auckl)*, 7, 165-178. doi:10.2147/nder.S31869
- Otsuka, F., Byrne, R. A., Yahagi, K., Mori, H., Ladich, E., Fowler, D. R., . . . Joner, M. (2015). Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *Eur Heart J*, 36(32), 2147-2159. doi:10.1093/eurheartj/ehv205
- Pacetti, S. (2006). Bioabsorbable, biobeneficial, tyrosine-based polymers for use in drug eluting stent coatings. In: Google Patents.
- Park, S. J., Kang, S. J., Virmani, R., Nakano, M., & Ueda, Y. (2012). In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure. *J Am Coll Cardiol*, 59(23), 2051-2057. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.909
- Parsi, R. A., & Parsi, E. (2001). *Kardiologie Angiologie* (1. Auflage ed.). München.
- Prati, F., Guagliumi, G., Mintz, G. S., Costa, M., Regar, E., Akasaka, T., . . . Di Mario, C. (2012). Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures. *Eur Heart J*, 33(20), 2513-2520. doi:10.1093/eurheartj/ehs095
- Prati, F., Regar, E., Mintz, G. S., Arbustini, E., Di Mario, C., Jang, I. K., . . . Serruys, P. W. (2010). Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis. *Eur Heart J*, 31(4), 401-415. doi:10.1093/eurheartj/ehp433

- Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: Physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis, 31 401-415 (2010).
- Raber, L., Mintz, G. S., Koskinas, K. C., Johnson, T. W., Holm, N. R., Onuma, Y., . . . Guagliumi, G. (2018). Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*, 39(35), 3281-3300. doi:10.1093/eurheartj/ehy285
- Reihe, D. (2018). *Innere Medizin* (4: Auflage ed.). Stuttgart.
- Riegger, J., Byrne, R. A., Joner, M., Chandraratne, S., Gershlick, A. H., Ten Berg, J. M., . . . Massberg, S. (2016). Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium. *Eur Heart J*, 37(19), 1538-1549. doi:10.1093/eurheartj/ehv419
- Rittger, H., Brachmann, J., Sinha, A. M., Waliszewski, M., Ohlow, M., Brugger, A., . . . Wohrle, J. (2012). A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol*, 59(15), 1377-1382. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.015
- Roleder, T., Jąkała, J., L. Kałuża, G., Partyka, Ł., Proniewska, K., Pociask, E., . . . Dudek, D. (2015). The basics of intravascular optical coherence tomography. In *Advances in Interventional Cardiology* (Vol. 2, pp. 74-83): Termedia Publishing House Ltd.
- Rzeszutko, Ł., Depukat, R., & Dudek, D. (2013). Biodegradable vascular scaffold ABSORB BVS™—scientific evidence and methods of implantation. *Postępy w kardiologii interwencyjnej= Advances in interventional cardiology*, 9(1), 22.
- Scheller, B., Clever, Y. P., Kelsch, B., Hehrlein, C., Bocksch, W., Rutsch, W., . . . Cremers, B. (2012). Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv*, 5(3), 323-330. doi:10.1016/j.jcin.2012.01.008
- Scheller, B., Hehrlein, C., Bocksch, W., Rutsch, W., Haghi, D., Dietz, U., . . . Speck, U. (2008). Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol*, 97(10), 773-781. doi:10.1007/s00392-008-0682-5
- Scheller, B., Speck, U., Abramjuk, C., Bernhardt, U., Böhm, M., & Nickenig, G. (2004). Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation*, 110(7), 810-814. doi:10.1161/01.CIR.0000138929.71660.E0
- Schoenhagen, P., White, R. D., Nissen, S. E., & Tuzcu, E. M. (2003). Darstellung und Quantifizierung von atherosklerotischen Plaques in den Koronargefäßen. *Zeitschrift für Kardiologie*, 92(6), 429-437.
- Schulz, S., Schuster, T., Mehilli, J., Byrne, R. A., Ellert, J., Massberg, S., . . . Kastrati, A. (2009). Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J*, 30(22), 2714-2721. doi:10.1093/eurheartj/ehp275
- Serruys, P. W., Chevalier, B., Sotomi, Y., Cequier, A., Carrie, D., Piek, J. J., . . . Onuma, Y. (2016). Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*, 388(10059), 2479-2491. doi:10.1016/s0140-6736(16)32050-5
- Serruys, P. W., Ong, A. T., Piek, J. J., Neumann, F. J., van der Giessen, W. J., Wiemer, M., . . . Otto-Terlouw, P. C. (2005). A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: The SPIRIT first trial. *EuroIntervention*, 1(1), 58-65.

- Serruys, P. W., Ruygrok, P., Neuzner, J., Piek, J. J., Seth, A., Schofer, J. J., . . . Daemen, J. (2006). A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent:the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*, *2*(3), 286-294.
- Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F., & Kappenberger, L. (1987). Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*, *316*(12), 701-706. doi:10.1056/nejm198703193161201
- Siontis, G. C. M., Stefanini, G. G., Mavridis, D., Siontis, K. C., Alfonso, F., Pérez-Vizcayno, M. J., . . . Windecker, S. (2015). Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. *Lancet (London, England)*, *386*(9994), 655-664. doi:10.1016/S0140-6736(15)60657-2
- Slottow, T. L. P., Pakala, R., Okabe, T., Hellinga, D., Lovec, R. J., Tio, F. O., . . . Waksman, R. (2008). Optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging of bioabsorbable magnesium stent degradation in porcine coronary arteries. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, *9*, 248-254. doi:10.1016/j.carrev.2008.04.001
- Song, L., Mintz, G. S., Yin, D., Yamamoto, M. H., Chin, C. Y., Matsumura, M., . . . Maehara, A. (2017). Characteristics of early versus late in-stent restenosis in second-generation drug-eluting stents: an optical coherence tomography study. *EuroIntervention*, *13*(3), 294-302. doi:10.4244/eij-d-16-00787
- Steinberg, D. H., Gaglia, M. A., Jr., Pinto Slottow, T. L., Roy, P., Bonello, L., De Labriolle, A., . . . Waksman, R. (2009). Outcome differences with the use of drug-eluting stents for the treatment of in-stent restenosis of bare-metal stents versus drug-eluting stents. *Am J Cardiol*, *103*(4), 491-495. doi:10.1016/j.amjcard.2008.09.107
- Stella, P. R., Belkacemi, A., Dubois, C., Nathoe, H., Dens, J., Naber, C., . . . Agostoni, P. (2012). A multicenter randomized comparison of drug-eluting balloon plus bare-metal stent versus bare-metal stent versus drug-eluting stent in bifurcation lesions treated with a single-stenting technique: six-month angiographic and 12-month clinical results of the drug-eluting balloon in bifurcations trial. *Catheter Cardiovasc Interv*, *80*(7), 1138-1146. doi:10.1002/ccd.23499
- Stone, G. W., Kimura, T., Gao, R., Kereiakes, D. J., Ellis, S. G., Onuma, Y., . . . Serruys, P. W. (2019). Time-Varying Outcomes With the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold During 5-Year Follow-up: A Systematic Meta-analysis and Individual Patient Data Pooled Study. *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2019.4101
- Tada, T., Byrne, R. A., Simunovic, I., King, L. A., Cassese, S., Joner, M., . . . Kastrati, A. (2013). Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv*, *6*(12), 1267-1274. doi:10.1016/j.jcin.2013.06.015
- Tada, T., Kadota, K., Hosogi, S., Miyake, K., Amano, H., Nakamura, M., . . . Mitsudo, K. (2014). Association between tissue characteristics evaluated with optical coherence tomography and mid-term results after paclitaxel-coated balloon dilatation for in-stent restenosis lesions: a comparison with plain old balloon angioplasty. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *15*(3), 307-315. doi:10.1093/ehjci/jet165
- Tada, T., Kadota, K., Hosogi, S., Miyake, K., Ohya, M., Amano, H., . . . Mitsudo, K. (2015). Association between tissue characteristics assessed with optical coherence tomography and mid-term results after percutaneous coronary intervention for in-stent restenosis lesions: a comparison between balloon angioplasty, paclitaxel-coated balloon dilatation, and drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, *16*(10), 1101-1111. doi:10.1093/ehjci/jev031
- Takano, M., Yamamoto, M., Inami, S., Murakami, D., Ohba, T., Seino, Y., & Mizuno, K. (2009). Appearance of lipid-laden intima and neovascularization after implantation of bare-metal

- stents extended late-phase observation by intracoronary optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*, 55(1), 26-32. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.032
- Tearney, G. J., Regar, E., Akasaka, T., Adriaenssens, T., Barlis, P., Bezerra, H. G., . . . Weisz, G. (2012). Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: A report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 59, pp. 1058-1072).
- Toutouzas, K., Colombo, A., & Stefanadis, C. (2004). Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*, 25(19), 1679-1687. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.011
- Unverdorben, M., Kleber, F. X., Heuer, H., Figulla, H. R., Vallbracht, C., Leschke, M., . . . Scheller, B. (2013). Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter in the PEPCAD I study: are lesions clinically stable from 12 to 36 months? *EuroIntervention*, 9(5), 620-628. doi:10.4244/eijv9i5a99
- Unverdorben, M., Vallbracht, C., Cremers, B., Heuer, H., Hengstenberg, C., Maikowski, C., . . . Scheller, B. (2015). Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis: the three-year results of the PEPCAD II ISR study. *EuroIntervention*, 11(8), 926-934. doi:10.4244/eijy14m08_12
- van Werkum, J. W., Heestermans, A. A., Zomer, A. C., Kelder, J. C., Suttorp, M. J., Rensing, B. J., . . . ten Berg, J. M. (2009). Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*, 53(16), 1399-1409. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.055
- Virmani, R., Guagliumi, G., Farb, A., Musumeci, G., Grieco, N., Motta, T., . . . Kolodgie, F. D. (2004). Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*, 109(6), 701-705. doi:10.1161/01.Cir.0000116202.41966.D4
- Vlachojannis, G. J., Smits, P. C., Hofma, S. H., Togni, M., Vázquez, N., Valdés, M., . . . van der Ent, M. (2017). Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stents Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease: Final 5-Year Report From the COMPARE II Trial (Abluminal Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc Interv*, 10(12), 1215-1221. doi:10.1016/j.jcin.2017.02.029
- Waksman, R., Serra, A., Loh, J. P., Malik, F. T., Torguson, R., Stahnke, S., . . . Rodriguez, A. E. (2013). Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial. *EuroIntervention*, 9(5), 613-619. doi:10.4244/eijv9i5a98
- Wiebe, J., Nef, H. M., & Hamm, C. W. (2014). Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 64(23), 2541-2551. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.041
- Windecker, S., & Meier, B. (2007). Late coronary stent thrombosis. *Circulation*, 116(17), 1952-1965. doi:10.1161/circulationaha.106.683995
- Xhepa, E., Bresha, J., Joner, M., Hapfelmeier, A., Rivero, F., Ndrepepa, G., . . . Kastrati, A. (2020). Clinical outcomes by optical characteristics of neointima and treatment modality in patients with coronary in-stent restenosis. *EuroIntervention*. doi:10.4244/eij-d-20-00662
- Xhepa, E., Byrne, R. A., Rivero, F., Rroku, A., Cuesta, J., Ndrepepa, G., . . . Kastrati, A. (2019). Qualitative and quantitative neointimal characterization by optical coherence tomography in patients presenting with in-stent restenosis. In *Clinical Research in Cardiology*: Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG.
- Yabushita, H., Bouma, B. E., Houser, S. L., Aretz, H. T., Jang, I. K., Schlendorf, K. H., . . . Tearney, G. J. (2002). Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. In *Circulation* (Vol. 106, pp. 1640-1645).

- Yamaguchi, T., Terashima, M., Akasaka, T., Hayashi, T., Mizuno, K., Muramatsu, T., . . . Suzuki, T. (2008). Safety and Feasibility of an Intravascular Optical Coherence Tomography Image Wire System in the Clinical Setting. In *American Journal of Cardiology*.
- Zahn, R., Hamm, C. W., Schneider, S., Zeymer, U., Nienaber, C. A., Richardt, G., . . . Senges, J. (2005). Incidence and predictors of target vessel revascularization and clinical event rates of the sirolimus-eluting coronary stent (results from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry). *Am J Cardiol*, 95(11), 1302-1308.
doi:10.1016/j.amjcard.2005.01.072

10 Danksagung

Ich danke allen, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Heribert Schunkert, dem Direktor der Klinik für Herz Kreislauferkrankungen im Deutschen Herzzentrum München, möchte ich für die Möglichkeit danken, als Doktorandin in der Klinik tätig zu sein.

Mein besonderer Dank gilt Dr.med. Erion Xhepa, dem Betreuer meiner Diplomarbeit, der mich in sein Team aufgenommen und mir das wissenschaftliche Arbeiten ermöglicht hat. Ich bin ihm besonders dankbar, nicht nur für die engagierte Betreuung und ständige Ansprechbarkeit in allen Phasen dieser Arbeit, sondern auch für die Geduld, die er zu jeder Zeit gezeigt hat.

Ich möchte mich bei Dr. med. Sebastian Kufner bedanken, der mir mit seiner fachlichen Kompetenz den Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten und die Thematik erleichtert hat. Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati, stellvertretender Klinikdirektor und Leiter des ISAResearch Centers, der mir das Thema für meine Doktorarbeit überließ und mir bei der statistischen Auswertung sehr viel half. Das wertvolle Wissen, das er vermittelt, und sein Optimismus, das Beste zu erreichen, haben meine Arbeit über Jahre hinweg verständlicher, fortschrittlicher und mit viel Freude gemacht. Ich möchte auch den Patienten, die teilgenommen haben, und allen Mitarbeitern, insbesondere Dr. Himanshu Rai, Dr. Roishin Colleran, Frau Susanne Pineck, Frau Nonni Rifatov und vor allem meiner Kollegin Nejva Nano für ihre freundliche und wertvolle Unterstützung herzlich danken.

Mit der größten Wertschätzung möchte ich auch meinen Eltern, Stoli und Odhise und meiner Schwester Tea danken. Sie haben mich zu dem Menschen gemacht, der ich heute bin. Ihr Glaube an mich und an die Fertigstellung dieser Arbeit war und ist stets unerschütterlich. Durch ihre Unterstützung und Aufmunterung trugen sie wesentlich zur Fertigstellung der Arbeit bei. Danke!