

Aus dem Zentrum für Kardiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und  
der Abteilung für Innere Medizin III, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier,  
Medizin-Campus Trier der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Anwendung der Intravaskulären Lithotripsie im Vergleich zur „Modified Balloon“ -  
Angioplastie – eine Registerstudie

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Michael Alexander Denne  
aus Homburg (Saar)

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Nikos Werner

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Tim Piepho

Tag der Promotion: 20. Dezember 2024

## **Widmung**

Diese Forschungs- und Doktorarbeit widme ich zwei Kollegen aus der Urologie bzw. der Viszeralchirurgie, denen ich einen sprichwörtlichen Durchbruch auf meinem derzeitigen Lebensweg verdanke, indem sie mit ihrem exzellenten klinischen Wirken ganz im Sinne dieses Forschungsthemas komplexe intrakorporale „Hindernisse“ ausfindig gemacht, in mühevoller Kleinarbeit freigeräumt und dadurch einen umfassenden Heilerfolg mit ungeahnter Wirkung auf meine Schaffenskraft erzielt haben, die sich nun in diesem Schriftstück widerspiegelt.

Und natürlich ist diese Arbeit in gleicher Weise meiner wunderbar verständnisvollen Ehefrau und meinen beiden Kindern gewidmet, die mir während der letzten drei Jahre mit viel Hingabe die nötige Unterstützung bei der Bewältigung dieser Aufgabe haben zukommen lassen.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	IV
1 Einleitung und Ziel der Dissertation .....	1
1.1 Einleitung .....	1
1.1.1 Definitionen, Epidemiologie und Therapiegrundlagen .....	2
1.1.2 Koronare Kalzifizierung – Entstehung, Plaquedefinition, Risikofaktoren und Probleme in der „klassischen“ Intervention .....	19
1.1.3 Moderne Verfahrensprinzipien zur Behandlung koronarer Kalzifizierungen ....	23
1.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit .....	31
2 Literaturdiskussion .....	32
2.1 Literaturrecherche .....	32
2.2 Literaturanalyse .....	32
3 Material und Methoden .....	38
3.1 Studienprotokoll .....	38
3.1.1 Einschlusskriterien .....	39
3.1.2 Ausschlusskriterien .....	39
3.2 Studiendesign und Ablauf der Studie .....	40
3.2.1 Quantitative Koronarangiographie .....	42
3.2.2 Nachbeobachtung im Krankenhaus, nach 30 Tagen und 6 Monaten .....	44
3.2.3 Endpunkte .....	44
3.2.4 Fallzahlplanung und Statistische Analyse .....	45
3.3 Gerätespezifikationen .....	46
3.3.1 MB-Katheter .....	46
3.3.2 IVL-Katheter .....	47
4 Ergebnisse .....	51
4.1 Demographische und angiographische Daten .....	51
4.2 Prozedurale Daten .....	54
4.2.1 Unerwünschte periprozedurale Ereignisse und im stationären Follow-up .....	58
4.3 Primärer Wirksamkeitsendpunkt und sekundärer Endpunkt .....	58
4.3.1 Subgruppenanalyse der Gruppe der ISR .....	58
4.4 Zentrales Schaubild .....	63
5 Diskussion .....	65
5.1 Allgemeine Diskussion .....	65
5.2 Studienbezogene Diskussion .....	68
5.2.1 Einschränkungen .....	74
6 Zusammenfassung .....	75
6.1 Schlussfolgerung .....	75

7	Literaturverzeichnis .....	76
8	Danksagung .....	100
9	Tabellarischer Lebenslauf .....	nur in Druckversion

## Abkürzungsverzeichnis

ACS = Akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)

AHA = American Heart Association

AP = Angina pectoris = Brustenge

ARC-2 = Academic Research Consortium-2

atm = Atmosphärendruck

BMS = bare-metal stent (reiner Metallstent)

BRS = Bioresorbable Scaffold System (bioresorbierbares Stentgerüstsystem)

bzw. = beziehungsweise

CAC = Koronararterienkalzifikation (Coronary artery calcification)

CB = cutting balloon (Schneid- bzw. Schneidklingenballon)

CCS = deutsch: Chronisches Koronarsyndrom (Chronic coronary syndrome) sowie englisch: Canadian Cardiovascular Society (im Zusammenhang mit einer Symptomklassifizierung)

d. h. = das heißt

DBA = Debulking (Neointimaentfernung) Atherektomie / Angioplastie (debulking angioplasty)

DEB (DCB) = Drug-eluting balloon bzw. Drug-coated eluting balloon (Medikamentenfreisetzender bzw. Medikamentenbeschichteter Ballon)

DES = Drug-eluting stent (gemeint ist bei Fehlen anderweitiger spezifischer Angaben immer die zweite Generation)

DOAK = Direkte orale Antikoagulantien (= NOAK = neue orale Antikoagulantien)

EHL = Elektrohydraulische Lithotripsie

ESC = European Society of Cardiology = Europäische Gesellschaft für Kardiologie

ESWL = Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie

F/U = Nachsorge (follow-up)

Fr. = French (=1/3 Millimeter)

HDL = High-density lipoprotein

HPB = Hochdruckballon (High-pressure balloon)

i. d. R. = in der Regel

IQR = Quartilsabstand (interquartile range)

IQWiG = Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

ISA = Inkomplette Stentapposition (incomplete stent apposition)

ISR = In-stent Restenose (in-stent restenosis)

ISWL = Intrakorporale Stoßwellenlithotripsie

IVI = Intravaskuläre Bildgebung (intravascular imaging)  
IVL = Intravaskuläre Lithotripsie (intravascular lithotripsy)  
IVUS = Intravaskulärer Ultraschall (intravascular ultrasound)  
KHK = Koronare Herzkrankheit (engl. CAD = coronary artery disease)  
LAD = left anterior descending artery = Ramus interventricularis anterior  
LCX = RCX = left circumflex artery = Ramus circumflexus  
LDL = Low-density lipoprotein  
MACCE = schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikation (major adverse cardiac and cerebrovascular event)  
MACE = schwere kardiale Komplikation (major adverse cardiac event)  
MB = Modified balloon angioplasty (Modifizierte Ballonangioplastie)  
MC = Muscle cell (Muskelzelle)  
mTOR = mechanistic target of rapamycin = Zielort von Rapamycin  
NC = Non compliant (Nicht-compliant)  
o. g. = oben genannt  
OA = orbitale Atherektomie (orbital atherectomy)  
OCT = Optische Kohärenztomographie (optical coherence tomography)  
pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit  
PCI = percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention) = PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty (Perkutane transluminale Koronarangioplastie)  
POBA = plain old balloon angioplasty = (einfache alte) reine Ballonangioplastie  
QCA = Quantitative Koronarangiographie (quantitative coronary angiography)  
RA = Rotationsatherektomie = Rotablation  
RBP = Rated burst pressure = Nennberstdruck  
RCA = Rechte Koronararterie (Right coronary artery)  
SHP = Superhochdruckballon (Super-high-pressure balloon)  
TAVI = Transkatheter Aortenklappenimplantation (transcatheter aortic valve implantation)  
TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction  
TLR = Zielläsionsrevaskularisation (target lesion revascularization)  
TVR = Zielgefäßrevaskularisation (target vessel revascularization)  
u. a. = unter anderem  
vgl. = vergleiche  
VSMC = vascular smooth muscle cell = vaskuläre glatte Muskelzelle  
WHO = Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Koronargefäßstenosen. ....	2
Abbildung 2 Koronargefäßplaque. ....	3
Abbildung 3 Gefäß-stenosen und -plaques.....	4
Abbildung 4 Vergleich normales Gefäß (links) versus thrombotischer Koronararterienverschluss mit Beginn eines akuten Myokardinfarktes (rechts) auf dem Boden einer Atherosklerose, .....	4
Abbildung 5 Ballonangioplastie.....	9
Abbildung 6 Schematischer Vergleich der unterschiedlichen, approximativ linearen Ausdehnungseigenschaften von semi- und noncompliant-Ballons .....	10
Abbildung 7 Koronarstent. ....	11
Abbildung 8 In-stent-Restenose. ....	17
Abbildung 9 Zelluläre Prozesse der Gefäßkalkbildung.....	20
Abbildung 10 Plaquedefinition. ....	22
Abbildung 11 Gefäßkalzifizierung .....	22
Abbildung 12 Stentunterexpansion nach Hochdruckballondilatation und nach IVL .....	24
Abbildung 13 dog-bone-Effekt bei harten Stenosen.....	28
Abbildung 14 Prinzip der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie.....	30
Abbildung 15 Wirkungsweise der Schockwelle auf einen Nierenstein.....	30
Abbildung 16 Vergleich IVUS und OCT in der Kalkdarstellung .....	35
Abbildung 17 Kalziumfrakturierung durch IVL.....	36
Abbildung 18 OCT Lumengewinn.....	36
Abbildung 19 Studiendesign .....	40
Abbildung 20 QCA.....	42
Abbildung 21 A-C. ....	43
Abbildung 22 Gefäßkalk .....	43
Abbildung 23 Computermodell der wesentlichen Bauteile eines herkömmlichen Cutting Ballons .....	46
Abbildung 24 Aufbau des Scoring Ballons .....	46
Abbildung 25 Prinzip des Scoring Ballons .....	46
Abbildung 26 IVL Katheter und Prinzip .....	47
Abbildung 27 IVL-Geräte und -Zubehör.....	48
Abbildung 28 IVL-Energieabgabe am Schweineherzen .....	48
Abbildung 29 Schematisches IVL-Prinzip .....	50
Abbildung 30 zu Tabelle 1 .....	51
Abbildung 31 zu Tabelle 2 .....	53
Abbildung 32 zu Tabelle 3 .....	54
Abbildung 33 zu Tabelle 4 .....	59
Abbildung 34 zu Tabelle 5 .....	59
Abbildung 35 Zentrales Schaubild .....	63
Abbildung 36 Follow-up Ergebnisse kardialer Tod.....	64
Abbildung 37 Follow-up Ergebnisse akuter Myokardinfarkt .....	64
Abbildung 38 Follow-up Ergebnisse Zielgefäßrevaskularisation .....	65
Abbildung 39 IVL-Effekte auf Gefäßkalk.....	69

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klinische Daten.....	52
Tabelle 2 Angiographische Läsionsparameter.....	54
Tabelle 3 Prozedurale Parameter.....	56
Tabelle 4 Primäre Endpunktanalyse.....	57
Tabelle 5 Primäre Endpunktanalyse der Subgruppe der ISR.....	61
Tabelle 6 Sekundärendpunkte – Outcome, MACE, 30-Tage und 6-Monate Follow-up.....	62

# 1 Einleitung und Ziel der Dissertation

## 1.1 Einleitung

*“If I had an enemy, I would teach them angioplasty!” (“Wenn ich einen Feind hätte, brächte ich denen Angioplastie bei!”)*

Andreas Grüntzig, Pionier der Koronarangioplastie, 1980

In der Behandlung der koronaren Herzkrankheit bzw. des Koronarsyndroms stellt die kathetergestützte Behandlung (perkutane Koronarintervention, PCI) eine der wesentlichen Säulen neben medikamentösen und lebensstilmodifizierenden ärztlichen Maßnahmen dar. Die Geschichte der Angioplastie begann bereits in den frühen 1960'er Jahren mit den Pionierarbeiten von Dr. Charles Theodore Dotter, der als Radiologe herausfand, dass druckvolle Injektionen über verengte Gefäßstellen hinweg diese aufsprengen und den Fluss im Gefäß erhöhen konnten (1). 1964 vollführte er dann die weltweit erste Angioplastie peripherer Arterien und entwickelte fortan die ersten Katheter sowie die grundlegenden Prinzipien der Katheterintervention in den dafür zugänglichen Teilen des Gefäßsystems des Menschen. Das vorangestellte Zitat aus den koronarinterventionellen Anfangszeiten der 1970-80'er Jahren fußte in der riskanten Anwendung angioplastischer Medizinprodukte aus dieser Zeit an krankhaft veränderten Herzkranzgefäßen (2–4). Zu diesen Veränderungen zählen häufig sog. atherosklerotische Plaques sowie bindegewebige Wandumbauten, Kalkeinlagerungen, Gefäßwandaussackungen und Gerinnsel. In 2-6 % der damaligen Katheterinterventionen mündeten diese in einem kompletten Gefäßverschluss und damit in einem durch den Arzt verursachten, iatrogenen Herzinfarkt (1). Mitursächlich wirken dabei lokal starke mechanische Kräfte am aufzudehnenden Koronargefäß. Aufgrund des technischen Fortschritts dieser Medizinprodukte, die sich aktuell in der sog. „Stent-Ära“ befinden, sowie deren professionalisierter Handhabung lassen sich heutzutage vergleichbar hohe Raten schwerwiegender Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes eines Patienten nur noch im Bereich sog. Hochrisiko-Koronarinterventionen wie beispielsweise bei hochgradig eingeschränkter Pumpleistung des Herzens beobachten (1,5,6). Eine besondere Herausforderung stellt dabei das Auftreten relevanter Mengen an Kalkablagerungen in den Plaques der Gefäßwände innerhalb zu behandelnder Engstellen dar. Sie sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit in Verbindung mit der Frage nach neuen und innovativen Methoden für die im Herzkatheterlabor mit der Behandlung mittelschwer bis schwer verkalkter Stenosen betrauten Ärzte. Diese Kalzifizierungen treten bei geschätzt circa ein Fünftel bis ein Drittel aller Koronarinterventionen auf (1,7–9). Ihre Entstehungsprozesse in menschlichen Arterien sind seit den Zeiten des Pathologen Rudolf Ludwig Karl Virchow vor anderthalb Jahrhunderten Gegenstand intensiver Forschung (10). Im Folgenden werden notwendige Grundlagen zum

Verständnis und Kontexteinordnung der in dieser Dissertation erhobenen Primärdaten zum Thema der komplexen Koronarintervention und moderner Behandlungsverfahren dargestellt.

### 1.1.1 Definitionen, Epidemiologie und Therapiegrundlagen

#### 1.1.1.1 Definition der koronaren Herzerkrankung und des Koronarsyndroms

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist allgemein definiert als Manifestation der Atherosklerose in den Koronararterien (11). Atherosklerose bezeichnet dabei eine Unterform der sog. Arteriosklerose, die allgemein eine Verdickung, Verhärtung und ein Elastizitätsverlust bzw. eine Versteifung von arteriellen Blutgefäßen beschreibt. Diese Veränderungen können aus den unterschiedlichsten Ursachen heraus entstehen. Im Falle der Atherosklerose spielen Einlagerungen von Fetten, Cholesterin, Calciumsalzen und Immunzellen in die innere Wandschicht der Herzkranzgefäße eine zentrale Rolle im komplexen Prozess des Plaqueaufbaus und der Plaquekalzifizierung. In den entsprechenden Kapiteln dieser Dissertation wird darauf noch näher eingegangen. Plaques stellen die morphologische Grundlage von Stenosen mit in der Folge abnormem Blutfluss dar, siehe dazu die Abbildungen 1 bis 3. In ihrer Gesamtheit bestimmen die Plaques letztendlich den Schweregrad der KHK.

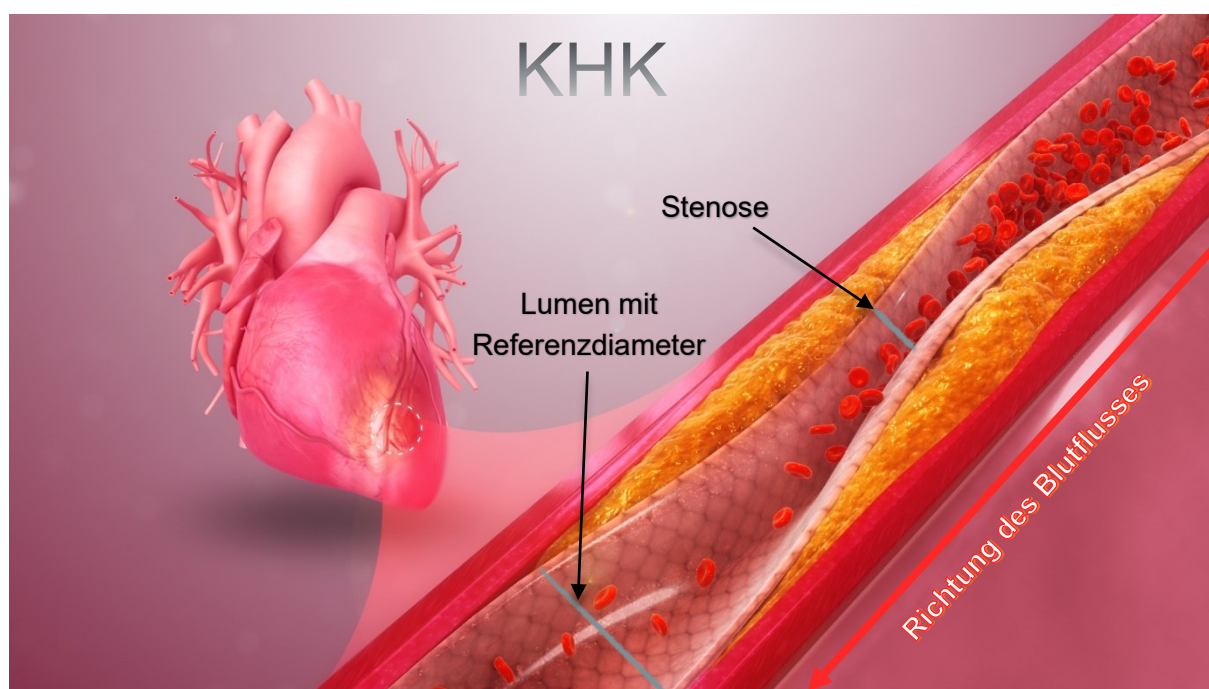


Abbildung 1 Koronargefäßstenosen, Original von <http://www.scientificanimations.com> (12), adaptiert gemäß Creative Commons CC-BY-SA-4.0 Lizenz, <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>. Links im Bild ist ein generiertes 3D-Bild eines Herzens mit herausgezoomtem Koronargefäßabschnitt zu sehen, der eine Stenose durch Plaques beinhaltet, die als zwei gelb eingefärbte, verdickte, gegenüberliegende Wandabschnitte dargestellt sind. Die Lumeneinengung hat einen turbulenten Fluss vor der gemäß physikalischer Gesetze flussbeschleunigten Engstelle zur Folge. Die roten Blutkörperchen oberhalb der Engstelle werden vermehrt dargestellt und bilden kleinere durcheinandergewirbelte Haufen als Illustration des Blutaufstaus und der vorherrschenden physikalischen Bedingungen rund um die Stenose. Die Gesetzmäßigkeiten für die Flussbeschleunigung bei enger werdenden Querschnitten in geschlossenen Kreisläufen homogener Flüssigkeiten beschreibt das Hagen-Poiseuillesche Gesetz, siehe dazu auch entsprechende Lehrbücher der Physik. Der insgesamt verminderte Abfluss aus der Stenose heraus wird durch die nur noch vereinzelt die Stenose passierenden roten Blutkörperchen veranschaulicht.

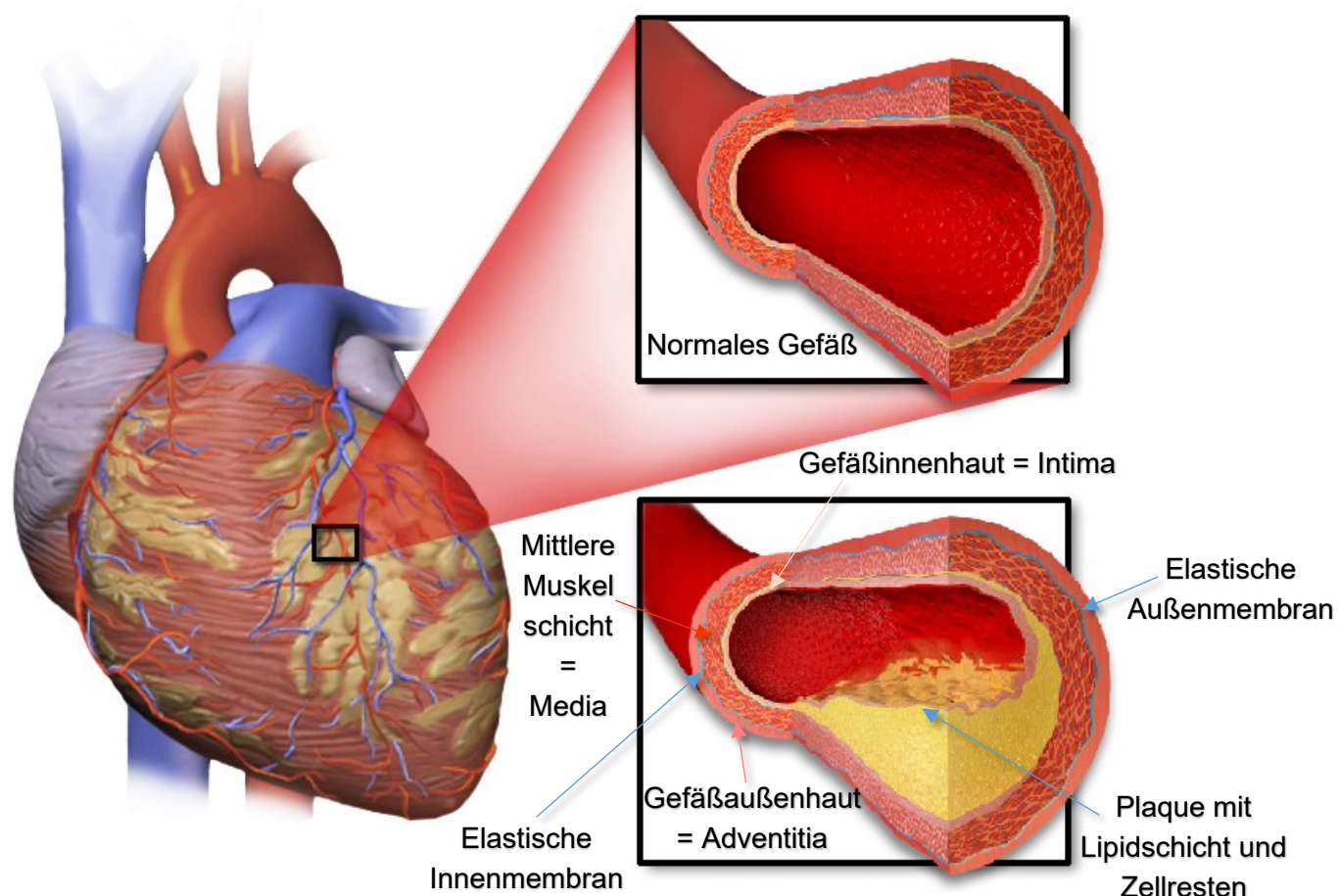


Abbildung 2 Koronargefäßplaque, Original von Bruce Blaus, adaptiert gemäß Creative Commons CC-BY-SA-4.0 Lizenz (13). Herausgezoomt aus der 3D-Zeichnung des Herzmuskels sind zwei Ansichten von Gefäßquerschnitten. Oben rechts ist ein freies, nicht-stenotisiertes Gefäß dargestellt, darunter dann ein zum Teil verengtes Gefäß mit einem halbmondförmigen Plaque und mit Beschriftung der einzelnen Komponenten der arteriellen Gefäßwand.

Relevante Stenosen im Falle einer KHK sind definiert als Reduktion des Gefäßlumens, genauer des Gefäßdurchmessers um mehr als 50 % im Vergleich zum individuellen sog. Referenzdiameter des entsprechenden Gefäßabschnittes. Der Referenzdurchmesser wird in der Regel angiographisch in gesunden, benachbarten Gefäßbereichen ausgemessen. In den Statistiken der Weltgesundheitsorganisation WHO wird die KHK zu den sog. „ischämischen Herzkrankheiten“ als Untergruppe der kardiovaskulären Erkrankungen gezählt (14,15). Der Begriff Ischämie stammt etymologisch aus dem altgriechischen ischein = zurückhalten und aima = Blut ab. Die ischämischen Herzkrankheiten sind definiert als „Erkrankungen des Herzens, die durch eine verminderte Blutzufuhr und den dadurch entstehenden Sauerstoff- und Nährstoffmangel verursacht werden“ (16). Dieses Missverhältnis wird bei der Blutversorgung des Herzmuskels als Koronarinsuffizienz bezeichnet (17). Akute Myokardinfarkte oder auch eine sog. Angina pectoris, zu Deutsch Brustenge, als Leitsymptom des Koronarsyndroms können die Folge sein. Das verminderte Sauerstoffangebot am Herzmuskel, allgemein auch Gewebshypoxie bezeichnet, wird in der Regel ischämisch verursacht, aber auch ein Mangel an eisenhaltigen Sauerstoffträgern im Blut, z. B. bei Blutarmut oder Sepsis, kann zu einer relativen Unterversorgung der Herzens mit Blut führen.

Die sowohl dem akuten als auch dem chronischen Koronarsyndrom regelhaft zugrundeliegende Myokardischämie unterteilt man in reversibel und irreversibel. Als klinisches Korrelat ergibt sich einerseits die stabile Angina pectoris bei chronischem Koronarsyndrom mit reversibler Myokardischämie, andererseits die instabile Angina pectoris als Teil des akuten Koronarsyndroms mit irreversibler Myokardischämie, die unbehandelt zum Absterben der Muskelzellen im Versorgungsgebiet der verschlossenen Koronararterie führt, s. Abbildung 4.

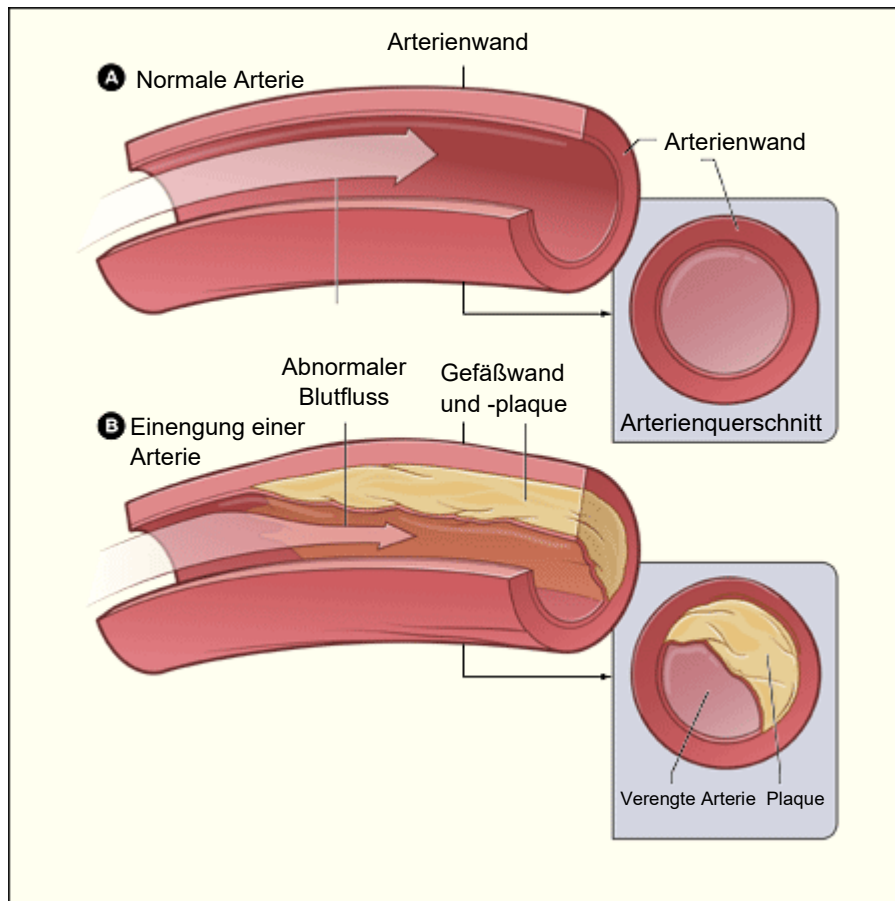


Abbildung 3 Gefäßstenosen und -plaques, NHLBI (USA), adaptiert gemäß Public Domain Lizenz (18).

In A ist der ungestörte, auch als laminar bezeichnete Blutfluss durch ein gesundes Koronargefäß mit typischem Wandaufbau dargestellt. Zur Visualisierung der Wandabschnitte und das Gefäßinnere wurde die Gefäßwand seitlich aufgeschnitten dargestellt.

In B ist das Gefäß durch einen im Längs- und Querschnitt (jeweils unten links und rechts) dargestellten Plaque eingeengt. Daraus folgt ein schmalerer, beschleunigter und abnormaler Blutfluss, veranschaulicht durch die dünnere Form des abgebildeten Pfeils.

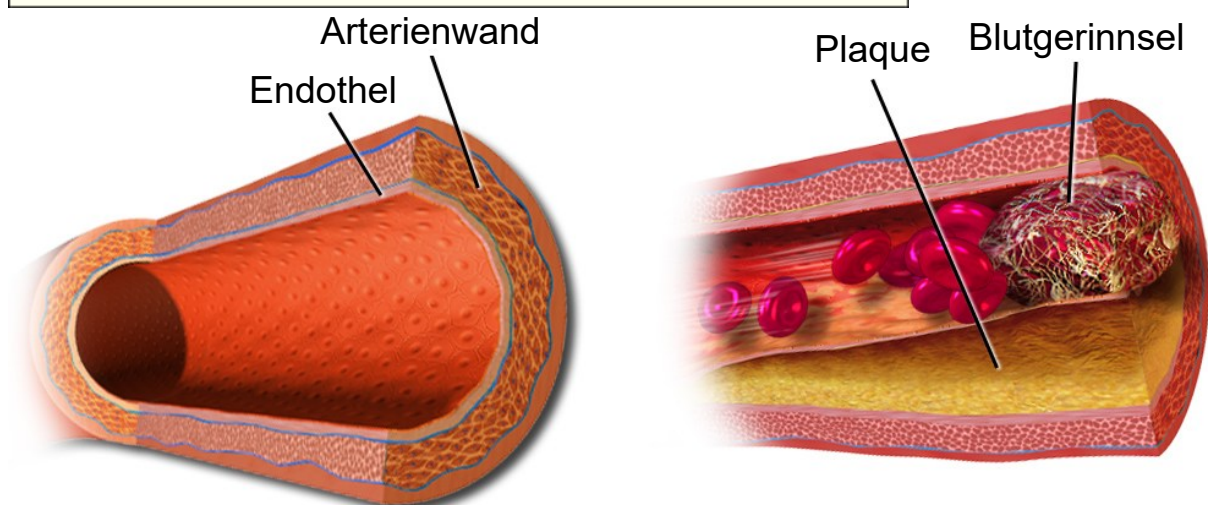


Abbildung 4 Vergleich normales Gefäß (links) versus thrombotischer Koronararterienverschluss mit Beginn eines akuten Myokardinfarktes (rechts) auf dem Boden einer Atherosklerose, Original von Bruce Blaus ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen\\_0053\\_Artery\\_NormalvsDiseasedVessel.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0053_Artery_NormalvsDiseasedVessel.png)), adaptiert gemäß Creative Commons CC 3.0 Unported Lizenz, <https://joinup.ec.europa.eu/licence/creative-commons-attribution-30-unported-cc-30>

Dabei kann die KHK eine Vielzahl an verschiedenen Symptomen verursachen, andererseits aber auch klinisch stumm bleiben und keine Symptome aufweisen. Im Regelfall sind alle auftretenden Symptome bei körperlicher sowie mentaler Anstrengung intensivierbar bzw. reproduzierbar, können aber auch spontan auftreten. Der Begriff des chronischen Koronarsyndroms (CCS), früher als stabile KHK bezeichnet, wurde in den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) von 2019 neu eingeführt und ist inzwischen etabliert (19). Er beschreibt den Verlauf der koronaren Atherosklerose über die Lebenszeit des Patienten und kann zusätzlich mit akuten Ereignissen im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms (ACS) vergesellschaftet sein. Das ACS umfasst per definitionem drei Entitäten. Zum einen sind dies die „instabile Angina pectoris“ ohne laborchemischen Anstieg des sog. Herzenzyms bzw. Strukturproteins Troponin mit all seinen im Blut messbaren Subtypen, zum anderen der sog. Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt mit Anstieg des Troponins. Zu guter Letzt zählt noch der ST-Streckenhebungsinfarkt (17) mit typischen EKG-Veränderungen zum ACS, der einen absoluten Notfall mit unmittelbarer Lebensbedrohung für den Patienten darstellt. Mögliche weitere Folgeerscheinungen stellen die Entwicklung einer Herzschwäche mit und ohne Herzrhythmusstörungen bis hin zum plötzlichem Herztod dar.

Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer KHK sind vielfältiger Natur und häufig bedingt durch den Lebensstil wie Tabakkonsum, Fettleibigkeit und erhöhte Blutfettwerte. Hierbei ist insbesondere das im Serum gemessene LDL (Low Density Lipoprotein) – Cholesterin im Zentrum der Betrachtung, unabhängig ob ein begleitendes vermindertes HDL (High Density Lipoprotein) – Cholesterin besteht. Daneben zählen die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus sowie eine positive Familienanamnese bezüglich einer vorzeitigen Atherosklerose-bedingten Erkrankungsmanifestation am Herz-Kreislaufsystem wie Herzinfarkt oder Schlaganfall bei Verwandten ersten Grades im Alter von unter 55 Jahren bei Männern und unter 65 Jahren bei Frauen zu den kardiovaskulären Risikofaktoren. Ein entsprechendes Patientenalter jenseits dieser Grenzwerte stellen ebenso wie die Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht weitere wichtige, regelhaft durch den Arzt in der Anamnese erhobene Risikofaktoren dar (17). Mehr als 80 % aller geschlechtsunabhängigen Todesfälle auf der Grundlage der KHK sind assoziiert mit einem Patientenalter über 65 Jahre (17).

#### 1.1.1.2 Epidemiologische Daten

In Deutschland stellen die Gesamtgruppe der Herz-Kreislauf-Erkrankungen, angeführt von der KHK als Hauptursache, die häufigste Diagnose für eine Krankenhauseinweisung und die insgesamt häufigste Todesursache laut Deutschem Herzbericht 2020 dar (20). Darüber hinaus weist sich die KHK mit bis zu 70 Prozent der Fälle als Hauptverantwortlicher der chronischen Herzschwäche aus (15). Diese Form der Herzinsuffizienz für sich genommen führt beispielsweise zu mehr als 456000 Klinikeinweisungen pro Jahr mit knapp 38000

Todesfällen im Jahr 2019 (15,21). Aufgrund dieser Zahlen mit den einhergehenden bedeutenden negativen Auswirkungen sowohl für den Einzelnen als auch für die Gesamtbevölkerung wurden in der Medizinforschung und gesellschaftlich enorme Anstrengungen erbracht um dieser Situation entgegenzuwirken. Der Herzinfarkt als typische Folge der KHK weist 2019 im Zuge dessen ähnlich wie in den Vorjahren eine Abnahme um rund 1980 Sterbefälle auf 44282 Gestorbene im Vergleich zu 2018 auf (21). Auf Herzkrankheiten im Allgemeinen, also z. B. Herzinfarkt, Herzschwäche und plötzlicher Herztod, lassen sich im Jahr 2020 in Deutschland hauptsächlich insgesamt 119082 Sterbefälle zurückführen. Hier ist ebenfalls ein Rückgang um über 4790 Fälle im Vergleich zu 2019 zu verzeichnen (21). Wenngleich die Covid19-Pandemie und ihre Bekämpfungsmaßnahmen zu Verzerrungen bei den Krankenhauseinweisungen und Umkehrwirkungen bezüglich der Sterblichkeit geführt haben (22), besitzt das folgende Zitat von Prof. Dr. med. Thomas Voigtländer, stellvertretender Vorstandsvorsitzender der Deutschen Herzstiftung, anlässlich der Vorstellung des Deutschen Herzberichts 2019 (23) über den insgesamt positiven Trend nach wie vor Gültigkeit: „Dieser Rückgang ist erfreulich und lässt auf eine Verbesserung der ambulanten und stationären medizinischen Versorgung, verbesserte Präventionsmaßnahmen und mehr Kenntnisse der Bevölkerung über Herzkrankheiten schließen. Diese Entwicklung darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass die koronare Herzkrankheit, die Grunderkrankung des Herzinfarkts, jährlich mit fast 626000 Krankenhausaufnahmen und einer weiterhin hohen Sterblichkeit verbunden ist.“ Um die Bedeutung der Herzkreislaufkrankungen in Bezug auf die Todesursachen herauszustellen, lässt sich die Zahl der kardiovaskulär bedingten Sterbefälle auf 345274 allein im Jahr 2018 aufsummieren, wenn man zu den Herzerkrankungen noch die Kreislaufkrankungen wie beispielsweise Schlaganfall, Bluthochdruck und Lungenembolie hinzunimmt (24). Entsprechende weltweite Forschungsanstrengungen führten zu umfassenden Therapieoptionen der KHK als wichtigsten Ansatzpunkt zur Bekämpfung der mit ihr assoziierten individuellen und gesamtgesellschaftlichen Folgeerscheinungen.

#### 1.1.1.3 Myokardiale Revaskularisation

Die Wiederherstellung eines freien Blutflusses durch oder über ein verengtes Gefäß hinweg ist die Therapiegrundlage jeder invasiven ärztlichen Behandlung koronarer Engstellen. Methoden zu einer solchen Revaskularisationstherapie der KHK beinhalten die PCI, perkutane Koronarintervention genannt, oder die herzchirurgische Bypass-Operation. Die PCI wird vornehmlich über einen Gefäßzugang am distalen rechten Unterarm, alternativ aufgrund höherer Komplikationsraten an der Leiste, mittels eines Katheters realisiert (25–27). Bei reinen Verdachtsfällen ohne vorliegenden Herzinfarkt stellt die invasive Koronarangiographie für die Diagnosesicherung der KHK gemäß der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum chronischen Koronarsyndrom eine valide Alternative zu nicht-invasiven

Diagnostikverfahren wie CT, MRT, Szintigraphie und Stressechokardiographie dar (19). Dies gilt sofern beim Patienten eine hohe klinische, vom Arzt errechenbare sog. Vor-Test-Wahrscheinlichkeit für eine KHK besteht. Zudem gilt dies bei schwerer, medikamentös nicht beherrschbarer, in der Medizin als refraktär bezeichneter Symptomatik oder bei einer typischen Angina Pectoris bei geringer körperlicher Aktivität, wenn die klinische Beurteilung auf eine Hochrisikokonstellation hindeutet (19). Ein Vorteil der invasiven Koronarangiographie besteht in der Möglichkeit zur sofortigen Behandlung im Sinne einer interventionellen Myokardrevaskularisation oder Zuführung zur operativen Versorgung in direkter Abfolge auf die diagnostischen Untersuchungsschritte. Die zu Beginn dieser Dissertationsschrift erwähnten Anfänge der Koronarintervention beinhalteten im Wesentlichen die reine Ballonangioplastie (28). Stents wurden erst in den späten 80'er Jahren entwickelt. Maßgeblich waren hier die bereits zwei Jahrzehnte zuvor veröffentlichten Anfangsideen und Pionierleistungen des auch als „Crazy Charlie“ berüchtigten Dr. Charles Dotter, Begründer der interventionellen Radiologie (29). Erst nachdem Prof. Dr. Andreas Roland Grüntzig als bescheidener Begründer der koronaren Anwendung interventioneller Techniken auf den Plan trat, wurde die interventionelle Kathetertechnik in kürzester Zeit als vollwertige Alternative zu chirurgischen Verfahren international anerkannt (29). Mit der sukzessiven Überwindung der technischen Herausforderungen der Dotterschen Stent-Idee begann der Siegeszug der Stenttechnologie als erstes bei den Koronararterien, so dass die alte reine Ballonangioplastie (engl. POBA) mit der Entwicklung der Hochdruckimplantation 1996 durch Dr. Antonio Colombo mittlerweile aufgrund statistischer Unterlegenheit (30,31) weitgehend verlassen und allgemein nur noch bei hochselektierten Patienten oder in Gefäßen, die zu klein für einen Stent sind, akzeptiert wird (32,33). Vor einer Stentimplantation wird in den europäischen Leitlinien eine invasive funktionelle Untersuchung hinsichtlich der Therapierelevanz bzw. Signifikanz der Flusslimitierung einer Stenose empfohlen, falls der Stenosegrad weniger als 90 % beträgt. Es konnte gezeigt werden, dass die Strategie einer vorgeschalteten Druckgradientenmessung die finale Interventionsstrategie in bis zur Hälfte aller Fälle abänderte (19). Ein wichtiges Maß für die Sicherheit einer jeglichen Prozedur stellt die Letalitätsrate dar. Sie liegt im Falle eines chronischen Koronarsyndroms mit elektiver PCI bei unter 0,5 % (34). Exemplarisch liegt sie in einer 2019 veröffentlichten britischen Studie bei 0,31 % (35). Die leitliniengerechte Entscheidung zur Revaskularisation gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie beim chronischen Koronarsyndrom hängt von der Signifikanz der Stenosen, der Ausprägung der Ischämie und der assoziierten Symptomatik sowie einer möglicherweise zu erwartenden Prognoseverbesserung nach erfolgreicher PCI ab (19). Das moderne Management von KHK-Patienten erfordert eine patientenindividuelle situative Betrachtungsweise, bestmöglich in sog. Herzteams bzw. im klinischen Jargon geläufiger als „Heart teams“ bezeichnet, unter Einbeziehung von validierten Entscheidungshilfen wie beispielsweise den beiden

Syntax-Scores I und II (Version 2020) zur Beurteilung des patientenindividuellen Koronarangiogramms. Beiden Punkteskalen gemeinsam ist eine summative Bewertung aller Stenosen nach ihren Eigenschaften mit daraus abzuleitenden Therapieempfehlungen (36).

#### 1.1.1.4 Perkutane Koronarintervention

Die in der Weltliteratur vorherrschenden Begriffe der perkutanen Koronarintervention (PCI) und der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) sind Synonyme. Die PCI ist i. d. R. direkt an eine invasive diagnostische Koronarangiographie geknüpft oder wird als eigenständiger Vorgang im zeitlichen Abstand dazu durchgeführt. Die diagnostische Herzkatheteruntersuchung als Mittel der Wahl zur Evaluation von Stenosen kann dabei die Lokalisation durch eine einheitliche Nomenklatur der Koronarsegmente und das Ausmaß aller vorhandenen Engstellen durch eine semiquantitative visuelle oder durch eine quantitative computergestützte Analyse (QCA) der Reduktion des Gefäßdurchmessers (Diameterstenose) bestimmen (37), wie es auch in dieser Dissertationsstudie angewandt wurde. Die vollständige Darstellung des Verlaufs aller Koronargefäße und deren Äste sowie aller Bypässe erfolgt mittels wiederholter Röntgenkontrastmittelgabe und Durchleuchtungsaufnahmen (Fluoroskopie) (38). Es existiert eine weitere Stenosegraduierung der ACC/AHA in verschiedene Typen von A, B1, B2 bis C, die gemäß ihrer Definition mit zunehmender angiographischer Komplexität auch eine zunehmende PCI-Komplikationsrate und abnehmende Erfolgsrate besitzen (39). Die PCI beinhaltet prinzipiell alle beliebig kombinierbaren Verfahren zur Erweiterung von Koronarengstellen inklusive Ballonangioplastie, Plaquemodifikation und Stentimplantation. Sie kann je nach Komplexität des vorliegenden Koronarbefundes und der Vorerkrankungen des Patienten auch in mehreren Sitzungen, teils in mehrmonatigen Intervallen, durchgeführt werden. Das Bestreben dabei ist es, zuvor identifizierte, flusstechnisch relevante Engstellen zu eliminieren (40) und die als leitliniengestützte Indikationen dienenden Symptom- und/oder Prognoseverbesserung für die gesamte Lebensdauer des Patienten zu verwirklichen..

Der allgemeine technische Verfahrensablauf der Ballonangioplastie beschreibt das Einführen eines Herzkatheters in das arterielle Gefäßsystem hin zu dem abschnittsweise verengten Koronargefäß mit dem anschließenden Aufdehnen des mit Röntgenkontrastmittel zu füllenden Ballons, welcher an der Spitze des entsprechenden Katheters fixiert ist. Durch das Aufbauen und kurze Halten eines Vielfachen des Atmosphärendrucks (i. d. R. bis maximal 30 atm) im Ballon unter kontinuierlicher fluoroskopischer Kontrolle über eine halbe bis anderthalb Minuten (41) erfolgt eine direkte mechanische Kraftübertragung zwischen Ballon und Gefäßwand. Anschließend wird der Druck abgelassen und der Katheter mitsamt dem deflatierten Ballon herausgezogen. Als Sofort Erfolg lässt sich in der Regel eine zunächst bleibende, teilweise oder auch vollständige Gefäßaufdehnung in der nachfolgenden

Kontrastmitteldarstellung verbuchen (42). Ballonangioplastie und Stentimplantation folgen dabei in der technischen Durchführung ähnlich gelagerten Ablaufschritten und werden oft direkt hintereinander ausgeführt. Diese vorgeschaltete sog. Vordilatation unmittelbar vor der mit i. d. R. mit 10-16 atm Inflationsdruck durchgeführten Stentimplantation (41) sollte im Idealfall zur vollständigen Entfaltung und Anlegen des Stents an der Gefäßwand führen (3).

#### 1.1.1.4.1 Ballons

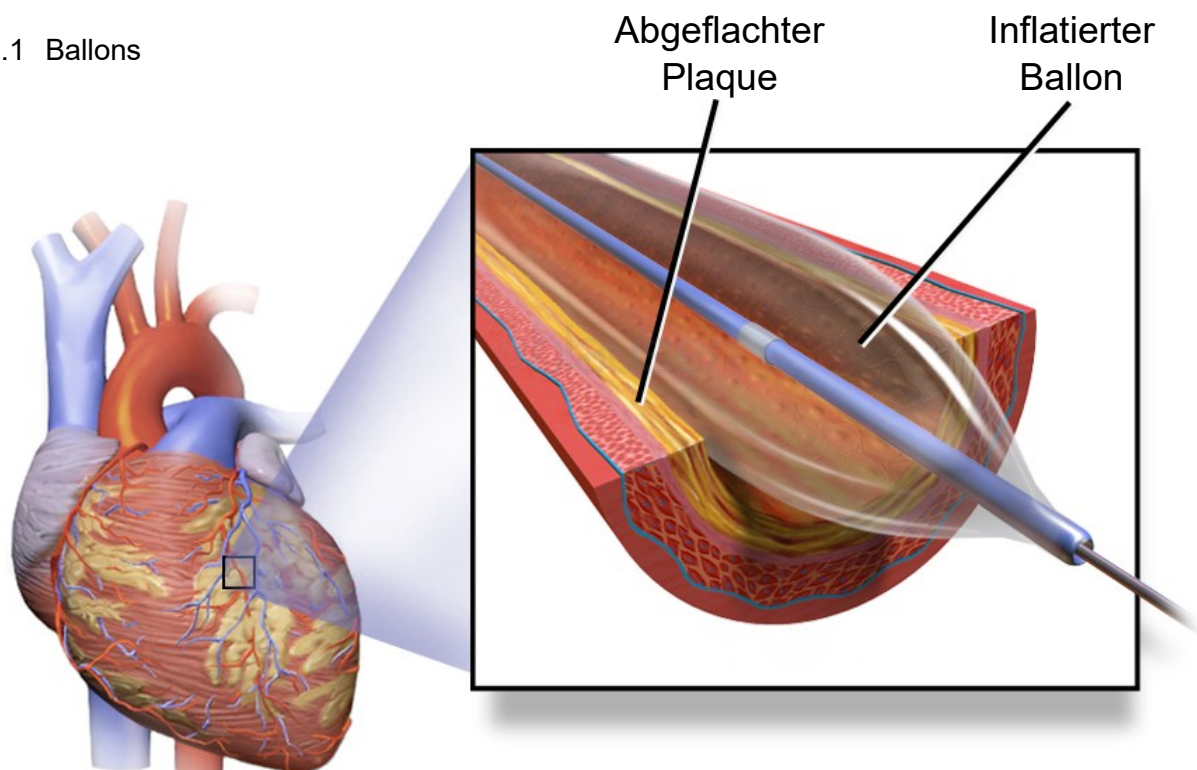


Abbildung 5 Ballonangioplastie, adaptiert gemäß Creative Commons CC 3.0 Unported Lizenz von (43), im herausgezoozten Bildausschnitt rechts ist die obere Hälfte der Gefäßwand herausgenommen worden im Zustand nach vollständiger Aufdehnung des Ballons mit Anliegen an der Gefäßwand und dargestellter Verdichtung bzw. Verkleinerung des Plaquevolumens, was letztlich zu einer Abflachung durch die Kompression des Plaques führt.

Jeder Interventionskatheter ist ein eigenständiges, vorgefertigtes, kommerziell verfügbares Medizinprodukt und wird vom Untersucher in Abhängigkeit von der vorliegenden Koronaranatomie und der geplanten Interventionsstrategie individuell ausgewählt. Die darauf montierten Ballons selbst bestehen je nach intendierten Dehnbarkeitseigenschaften aus Kunststoff bzw. thermoplastischen Elastomeren (TPE), z.B. Polyolefin-Kopolymere (POC), Polyether-Block-Amid (PEBA) bzw. härteren Polyurethanen sowie Polyethylen-Teraphthalat (PET) (44). In dieser Reihenfolge unterscheidet man bei Herzkatheterballons sog. Compliant-, Semi-Compliant- und Non-Compliant-Ballons (41). Eine „Plaquemodifikation“ erfolgt bei den Standardballons nur über das Zusammenpressen des Plaques gemäß der Darstellung in Abbildung 5 im inflatierten Zustand des Ballons. Die charakteristische Compliance eines Ballons wird definiert durch den Grad der Zunahme seines Durchmessers als Funktion der während des Aufdehnungsvorgangs applizierten atmosphärischen Einheiten des Inflationsdruckes (45). Dies dient als Maß für die Dehnbarkeit bzw. Dehnungsreaktion des

Ballons (41,44). Die Compliance beeinflusst auch die wesentliche Eigenschaft eines Ballons, sich der vorgegebenen Gefäßkontur mit regelhaft auftretenden Unterschieden in der Steifigkeit der Wand des verengten Gefäßes optimal anzupassen (44). Weitere charakteristische Begriffe sind der Nominaldruck eines Ballons, der i. d. R. mit dem vom Hersteller vorgegebenen Mindestdruck übereinstimmt. Er beschreibt den kleinsten benötigten Druck, an dem der Ballon seinen ausgewiesenen Durchmesser erreicht (46). Der sog. „Rated burst pressure“ bzw. Nennberstdruck stellt den Compliance-abhängigen und ballonspezifischen Inflationsdruck dar, bei dem es in 99,9 % der Fälle mit einem Konfidenzniveau von 95 % noch nicht zu einer Ballonruptur kommt (44). Innerhalb der oben definierten Druckgrenzen sind die Ballons widerstandsarm dehnbar und lassen darüber hinaus eine zusätzliche Zunahme des Durchmessers um meist etwa ein Zehntel des ausgewiesenen Nominaldruckdurchmessers zu (47). Mittels Auswahl von Ballons mit hoher RBP können auch härtere Stenosen aufgedehnt werden. Über die Regulierung des Inflationsdrucks können entsprechende Ballons ein breites Spektrum physiologisch im Körper auftretender Gefäßdurchmesser ausfüllen (47). Non-Compliant-Ballons sind prädestiniert für die sichere Anwendung geplanter hoher Inflationsdrücke bei möglichst stabil zu haltendem Ballondurchmesser. Die hohen Drücke führen nicht zur Vergrößerung des Ballondurchmessers über einen Wert von 10 % hinaus, siehe Abbildung 6, und gefährden somit nicht bzw. nicht überproportional die Integrität der Gefäßwand im Sinne einer Überdehnung (9).

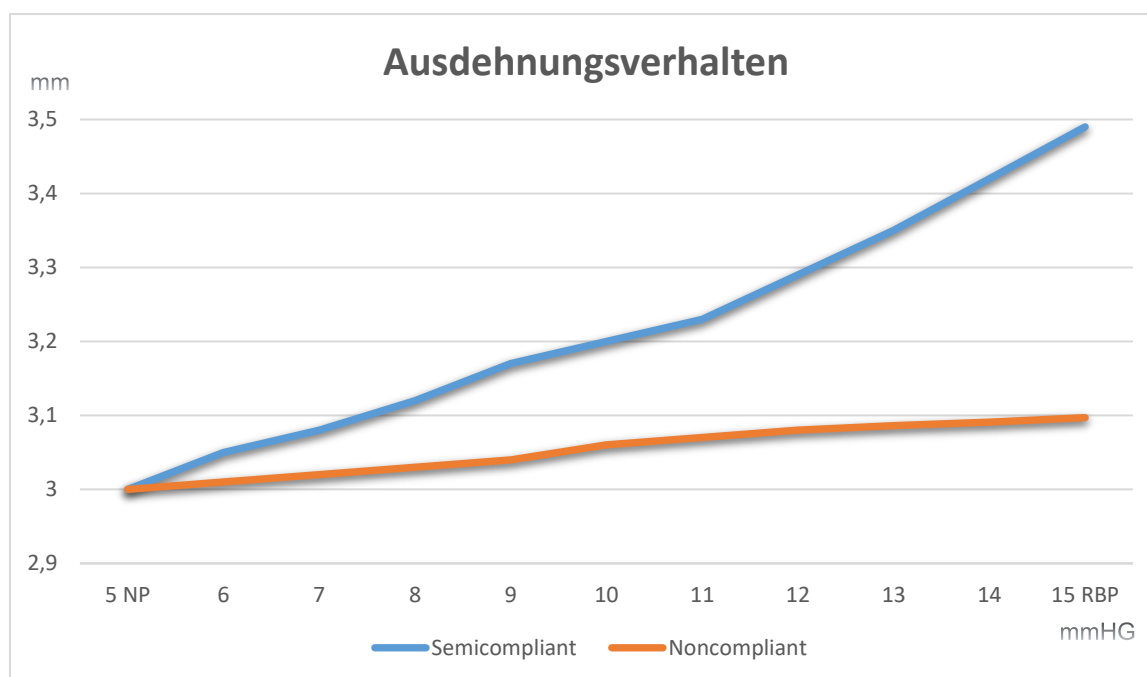


Abbildung 6 Schematischer Vergleich der unterschiedlichen, approximativ linearen Ausdehnungseigenschaften von semi- und noncompliant-Ballons, mit Beispieldaten basierend auf (48)

Stattdessen wird der Dilatationsdruck in die Gefäßwandschichten hinein transportiert, wo er vor allem auf harte, verkalkte Plaques oder auch auf nicht vollständig aufgefaltete Stents mit

höherer Krafteinwirkung reagiert und potentiell sowohl einen Unterschied in der Güte des Prozedurergebnisses als auch im geringeren Auftreten von Komplikationen bewirken kann. Zusätzlich wurden Ballons entwickelt, die eine antiproliferative Medikamentenbeschichtung tragen, sog. Drug-coated eluting balloons (DEB). Zytostatika wie z. B. Taxane oder mTOR-Inhibitoren (siehe Lehrbücher der Biochemie bzw. Pharmakologie) werden durch die Inflation ohne Umweg über einen Stent direkt an und in die Gefäßwand transportiert zur Dämpfung der maximal 6 Monate anhaltenden Körperreaktion (39) auf den begleitenden Dehnungsreiz. Die in dieser Dissertationsregisterstudie relativ häufig vorkommende Gruppe an DEB-Patienten ist im späteren Ergebnisteil im Vergleich zur Gruppe an DES-Patienten quantitativ aufgeführt. Beide Gruppen werden im abschließenden Diskussionsteil in Relation zu den verwendeten Plaquemodifikationsverfahren gesetzt.

#### 1.1.1.4.2 Stents

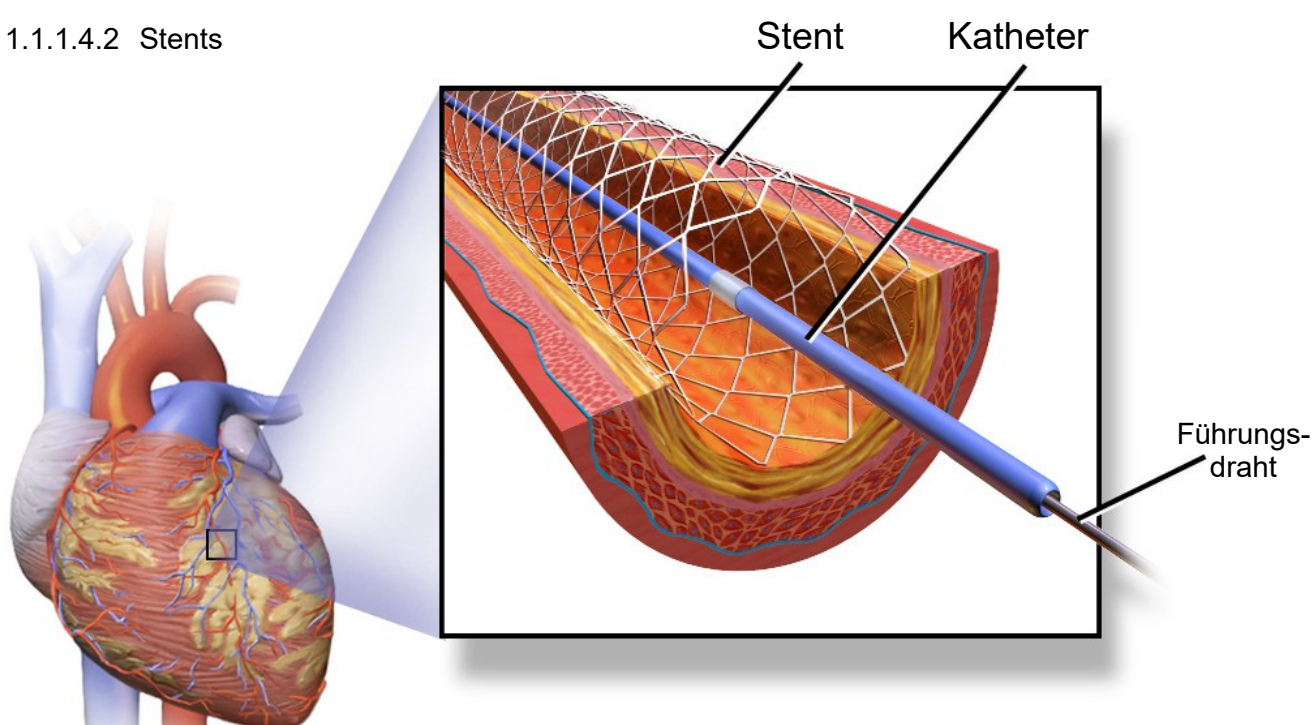


Abbildung 7 Koronarstent, adaptiert gemäß Creative Commons CC 3.0 Unported Lizenz von (49), im herausgezogenen Gefäßabschnitt ist das vollständig ausgedehnte, an der Gefäßwand verankerte Metallgerüst dargestellt. Der wenige Millimeter dünne Katheter mit innenliegendem Führungsdraht liegt noch im Lumen vor Ort.

Die bei der PCI verwendeten Gefäßstützen bzw. Stents sind in der Abbildung 7 in einer 3D-Modellzeichnung dargestellt und stellen in der Regel Metallgerüste unterschiedlichen Aufbaus dar. Diese besitzen vielfältige, aus Metallrohren ausgestanzte Gitterstrukturen (41). Verschiedene Metalle und spezielle Legierungen kommen hierbei als Gittermaterial zum Einsatz. Der Stent selbst liegt vor der Anwendung zusammengefaltet auf einem Katheter auf. Er wird bei der Implantation zunächst mit dem Katheter zur Engstelle befördert und dann durch kontrollierte Inflation aufgefalt (50). Es existieren verschiedene Stenttypen mit jeweils unterschiedlichen Generationen. Der älteste Stenttyp besteht aus reinem Metall (bare-metal stent, BMS). Im Laufe der Zeit wurden darauf aufbauend neue Stenttypen mit 2 zusätzlichen

Komponenten entwickelt, die sog. medikamentenfreisetzenden Stents (drug-eluting stents, DES). Der Inhalt des Medikamentendepots als eigenständige Komponente des neuen Stenttyps wird meist über einen mehrmonatigen Zeitraum aus einer der Stentoberfläche aufgelagerten Speicher-Polymerkomponente in die unmittelbare Umgebung abgegeben. Die bereits im vorangegangenen Abschnitt erwähnte verzögerte Körperreaktion auf die Dehnung und Fremdkörperimplantation wird mit diesen Medikamenten abgeschwächt, indem die in diesem begrenzten Zeitraum überschießende Produktion der sog. extrazellulären Matrix im Gewebe als Ursache des späten Lumenverlustes des Gefäßes verringert wird (39). Daneben existieren aktuell noch eher als experimentell einzustufende Stenttypen aus bioresorbierbaren, d. h. im Verlauf von in der Regel bis zu 6 Monaten nach Implantation vollständig selbstauflösenden Materialien (BRS) (51). Die Verwendung von Stents des BRS-Typs soll aufgrund einer bis dato kleinen und überwiegend von Misserfolgen geprägten Studienlage nach ESC-Empfehlungen ausschließlich im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen (32,52). Die Marktrücknahme eines entsprechenden BRS-Stents nach Häufungen sehr später Stentthrombosen ließ die Nutzung dieses Typs stark zurückgehen (52). Nichtsdestotrotz resultierte alles in allem aus der Einführung von Stents in die heute noch davon geprägte Praxis der Koronarintervention ein deutlicher Rückgang von Restenosen und Reinterventionen (30). Die verringerte Notwendigkeit wiederholter Interventionen konnte in Bezug auf medikamentenfreisetzende Stents auch mittel- bis langfristig in Nachbeobachtungszeiträumen von teils mehr als 5 Jahren nachgewiesen werden (32,53–55).

Die im Medikamentendepot gespeicherten unterschiedlichen medikamentösen Immunmodulatoren bilden die Grundlage zur Unterscheidung der verschiedenen Stent-Generationen des Drug-Eluting-Stents (DES), zunächst der 1. und später dann der aktuell immer noch gängigen 2. Generation, welche die bereits angestrichelten und in den nachfolgenden Kapiteln erläuterten Hauptkomplikationen der PCI in ihrer Entwicklung versuchen abzumildern bzw. zu vermeiden (56,57). Die verschiedenen Generationen zeichnen sich allgemein durch eine sukzessiv erhöhte Sicherheit und Effektivität in der Anwendung gegenüber den vorherigen Modellen aus (51,58–62). Bei den neueren Generationen werden feinere Metallstreben, englisch „struts“ genannt, im Bereich von < 100 µm Maschengröße verwendet. Zusammen mit Werkstoffen bzw. chemischen Polymeren höherer Biokompatibilität und wirksameren Medikamenten verbessern sich die Flexibilität und Anpassungsfähigkeit der Stents, die Medikamentenfreisetzung und die Blutflusseigenschaften bzw. Hämodynamik an den Struts. Zugleich verringert sich das Ausmaß der entstehenden Verletzungen an der Gefäßwand (51). Die verwendeten Medikamente waren zu Beginn hauptsächlich Sirolimus als Vertreter der Klasse der mTOR-Inhibitoren und das sich im direkten Vergleich in allen Belangen unterlegen präsentierende Paclitaxel als Vertreter der Klasse der Taxane (63). Beide wurden aufgrund besserer lokaler Resorptionseigenschaften durch Weiterentwicklungen wie

Biolimus, Everolimus oder Zotarolimus abgelöst. Dabei besitzen die neuen Varianten als wesentliches Charakteristikum lipophilere, d. h. fettlöslichere bzw. wasserabweisendere Eigenschaften. Sie gehören jedoch weiterhin zu der von Sirolimus direkt abgeleiteten Medikamentenklasse (3,64). Diese Medikamente verhindern die Hauptursache von Restenosen, indem sie biochemische Prozesse in der Gefäßwand unterdrücken, die einem mechanischen Dehnungsreiz regelhaft folgen. Dazu zählt im Wesentlichen die in den folgenden Kapiteln ausführlich dargestellte Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand als Grundlage der sog. neointimalen Hyperplasie, also dem Dickenwachstum der Gefäßinnenhaut (65–68) und den Verkalkungsprozessen. Die Medikamentenabgabe erfolgt lokal am Ort der Stentimplantation und wirkt i. d. R. nicht systemisch im gesamten Körper. Die dosisoptimierte Medikamentenfreisetzung ist hierbei in Relation zu möglichen lokalen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Intimaeinblutungen, Fibrinablagerungen, Inflammationsreaktionen der Intima und Adventitia und Medianekrose im Rahmen von Hochdosiseffekten zu setzen (64). Jede neue Stentgeneration und gleichermaßen auch jeder neue Stenttyp müssen zunächst in klinischen, randomisiert-kontrollierten Studien ihre Nicht-Unterlegenheit gegenüber den etablierten Verfahren unter wissenschaftlichen Beweis stellen. Für den besonders wichtigen Fall des Auftretens von Stentthrombosen hat jedoch erst die zweite Generation der DES die Nicht-Unterlegenheit gegenüber den BMS aufzeigen können (62,69,70). In einem weiteren Spezialfall, der sog. In-stent-Restenose, die eine erneute Stenose in einem bereits mit Stent versorgten Gefäßabschnitt beschreibt und in dieser Dissertation eine bedeutsame Rolle einnimmt, wurde die Nicht-Unterlegenheit der Verwendung der im vorangegangenen Kapitel erwähnten DEB im Vergleich zu POBA nachgewiesen (71,72). Das Letalitäts- und Infarktrisiko von Patienten, die mit DES oder mit BMS versorgt wurden, unterscheiden sich langfristig betrachtet nicht signifikant voneinander (53,54).

Wie im deutschen Herzbericht von 2021 aufgeführt, sind nach den Daten des Institutes für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) aus dem Jahr 2020 in 88,3 % aller durchgeführten PCI in Deutschland Stents eingebaut worden. Im Jahr 2021 konnte eine weitere Zunahme um 2 % registriert werden (73). Der Hauptanteil der verwendeten Stenttypen stellen DES-Stents dar. 93,3 % der 2020 implantierten Stents waren von diesem Typ (74).

#### 1.1.1.4.3 Kriterien des koronaren Interventionserfolgs

Zur Beurteilung des Erfolgs der im Weiteren ausschließlich betrachteten Strategie der Myokardrevaskularisation mittels PCI existieren in den aktuellen Studien der Weltliteratur teils unterschiedliche Kriterien für den angiographische Erfolg, dessen Definition und Erreichen auch eine tragende Rolle in dieser Dissertationsstudie einnimmt. Die inkonsistenten Definitionen schmälern die wissenschaftliche Aussagekraft sowohl der einzelnen Studien als

auch die von Metaanalysen und erschweren somit auf prinzipiell vermeidbare Art und Weise den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn, da sich Ergebnisse schlechter einordnen lassen.

Der angiographische Erfolg bei alleiniger Ballondilatation wird dabei üblicherweise angenommen, wenn die neu evaluierte Stenose nach Behandlung weniger als 50 % der ursprünglich vorhandenen Stenose beträgt. Bei der Implantation eines Stents wird der Erfolg erst bei einer verbliebenen Stenose von weniger als 20 % bzw. in manchen Studien definitionsabhängig auch 30 % bezogen auf den Referenzdiameter des Gefäßes angenommen (39,40). Zudem sollte eine Unterexpansion des Stents, also ein Unterschreiten der vorgesehenen nominellen Stentausdehnung, von mehr als 20 % vermieden werden (40) und ein normaler Fluss, d. h. ein sog. TIMI ("Thrombolysis in Myocardial Infarction") - Grad 3 Fluss, siehe Kapitel 3, im Koronargefäß im Anschluss an die Behandlung bestehen (75).

Die Begriffe Prozedur- bzw. Strategieerfolg beinhalten den angiographischen Erfolg (39). Ebenso wird bei diesen beiden Begriffen das Fehlen von schweren kardialen Komplikationen, sog. major adverse cardiac events (MACE), während des stationären Aufenthaltes gefordert (39,40). Je nach studienspezifischer Definition kann auch ein alternativer Zeitrahmen als nur die Hospitalisierungsdauer des Patienten zum Tragen kommen. Strategieerfolg bzw. Strategieversagen bezeichnet das Erreichen bzw. Verfehlen von Prozedurerfolgen mit einer in einer Studienkohorte vordefinierten Abfolge an Prozeduren. Um klinisch erfolgreich zu sein, müssen nach obligatem Prozedurerfolg das subjektive Beschwerdebild und/oder die objektivierbaren Ischämiezeichen eine Verbesserung aufweisen (39,75–77). Zu den Ischämiezeichen zählt man Wandbewegungsstörungen in der Ultraschalluntersuchung des Herzens, der Echokardiographie. EKG-Veränderungen zählen ebenso hinzu wie auch entsprechende, vor allem bei Myokardinfarkt üblicherweise routinemäßig bestimmte Laborparameter, im Klinikjargon auch „Herzenzyme“ genannt.

#### 1.1.1.5 Komplikationen der myokardialen Revaskularisation mittels PCI

Das Komplikationsrisiko steigt mit dem Lebensalter und der Anzahl an Komorbiditäten der Patienten (38,78–81). Der in der Literatur weit verbreitete, im Abschnitt davor bereits eingeführte, zentrale Begriff der MACE umfasst den kardial bedingten Tod, den nichttödlichen Myokardinfarkt, die Notwendigkeit einer Krankenhauseinweisung bzw. Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz, Bypass-OP oder wiederholter Koronarintervention. Die Häufigkeit beträgt in Deutschland bezogen auf die PCI ca. 1 % (39,82) und sollte bei elektiven geplanten Eingriffen unter 1 % liegen (37). Das Auftreten von MACE wurde auch in dieser Dissertationsstudie untersucht und in Relation zu den verwendeten Plaquemodifikationsverfahren gesetzt. Allgemein betrachtet können auch leichtere, unmittelbar auftretende Komplikationen wie Blutungen, Aneurysmen oder Infektionen im Bereich der Punktionsstelle im weiteren Krankheitsverlauf schwere Komplikationen ausbilden (37,39). Spezielle Komplikationen an

den Koronargefäßen sind i. d. R. mechanisch bedingt durch den Kontakt der Gefäßwand mit Katheter, Ballon oder Stent. Plaques können dabei aufreißen und Gefäßwände krampfen oder sich aufspalten, was als Dissektion bezeichnet wird. Daraus können Gefäßverschlüsse resultieren, die auch noch eine gewisse Zeit nach der ursprünglichen Intervention am Gefäß auftreten können (39). Existieren in diesem Fall keine ausreichenden sog. Kollateralen, kann ein Herzinfarkt mit vital bedrohlicher Situation entstehen (39). Kollateralisierung bedeutet in diesem Zusammenhang, dass ein langsamer kompensatorischer Umbauprozess der koronaren Blutgefäßversorgung zu einer zusätzlichen Gefäßneubildung geführt hat, die bei Koronarverschluss die Gefäßversorgung mit unterschiedlichem Wirkungsgrad aufrechterhält. Schwere, potentiell unmittelbar tödliche Komplikationen stellen zudem verschleppte Gerinnsel oder ins koronare Gefäßsystem eingedrungene Luft als Embolien dar (39). Schwere Blutungen aus den Zugangswegen, vor allem der Leiste, können Spenderbluttransfusionen oder interventionelle bzw. operative Notfalleingriffe nach sich ziehen. Die allergische anaphylaktische Reaktion, meist auf das eingesetzte jodhaltige Kontrastmittel, kann bei Nichtbeachten einer bekannten Allergie oder bei dem seltenen Fall des Erstereignisses zur Schocksituation führen (37). Ebenso können interventionell bzw. operativ behandlungspflichtige Gefäßverletzungen bzw. -perforationen auftreten, die sich i. d. R. als MACE präsentieren (39). Die Ruptur eines Koronargefäßes kann zur Füllung des umgebenden Herzbeutels mit Blut führen. Daraus kann sich im Extremfall eine sog. Herzbeutelamponade mit akutem Herzversagen entwickeln (39). Nicht zuletzt muss auch der Verlust eines noch anzubringenden Stents auf dem Weg von der Schleuse zur Gefäßwand der Engstelle berücksichtigt werden (39).

Unvollständige Stententfaltung und -kontaktherstellung zur Intima des Gefäßes mit inkompletter Anlage an die Gefäßwand bezeichnet man als Malapposition. In der Regel ist diese durch die Wahl eines zu geringen Stentdurchmessers im Verhältnis zum Gefäßreferenzdurchmesser durch den Interventionalisten bedingt (83,84). Malappositionen werden durch verschiedene Mechanismen begünstigt. Neben den erwähnten Fehlern bei der Wahl der Stentgröße zählen hochgradige Stenosen über 70 %, Kalzifikationen und Stentlängen über 25 mm dazu (84,85). Unterschieden werden die sog. akute inkomplette Stentapposition (ISA), die spät-persistierende und die spät-erworbene Form (85). Letztere tritt im Falle akuter Myokardinfarkte in bis zu 25 % der Fälle auf (86), ist also eine relevante Ursache von MACE. Die akute oder instantan auftretende und detektierte ISA ist in der Regel technisch bedingt und verschwindet in der Mehrzahl der Fälle spontan (87). Die späte ISA stellt sich bei einer Folgeuntersuchung dar und kann einerseits eine unerkannte persistierende akute ISA darstellen, die meist im Bereich der Ränder eines Stents versteckt ist (85). Andererseits kann sie aber auch spontan entstehen und damit erworben sein. Bei der erworbenen Form scheint die verzögerte Auflösung eines Plaques bzw. Thrombus der

bestimmende Entstehungsfaktor zu sein (85). Zur genauen Detektion wird i. d. R. eine intravaskuläre Bildgebung wie intravaskulärer Ultraschall (IVUS) oder die optische Kohärenztomographie (OCT) verwendet. Diese werden in Kapitel 2 näher erläutert.

Ein Zusammenhang der Malapposition mit der Entwicklung von Stentthrombosen findet sich ebenso in der Literatur (88–93), insbesondere im Falle schwerer Kalzifikationen werden aktuell jedoch noch weitere Studien gefordert (94). Stentimplantationen bergen generell das Risiko einer späteren erneuten Restenose und Stentthrombose. Der Begriff der Stentthrombose bedeutet eine Gerinnselformung mit potentiell Stentverschluss als Folge einer Aktivierung von Blutplättchen im Blut nach traumatischer Freilegung der Gefäßinnenhaut und darunter liegender Strukturen oder nach Gefäßwandaufspaltung, insbesondere der mittleren Schicht der Gefäßwand, und aufgrund der intrinsischen Thrombogenität von Fremdkörpern bzw. Stentmaterialien (95). Die 4 Formen der Stentthrombose unterscheiden sich nach der Dauer bis zu ihrem Auftreten mit jeweils eigener Ursachen- und Häufigkeitsverteilung bezogen auf die verschiedenen Stentgenerationen (61,64,69,96–98).

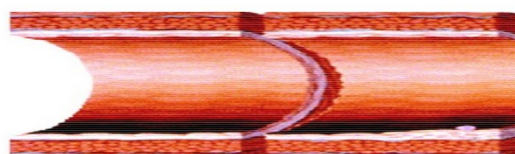
#### 1.1.1.5.1 Medikamentöse Standardbegleittherapie der PCI

Hauptsächlich zur Vermeidung von Stentthrombosen existieren gemäß den europäischen Leitlinien eine Vielzahl an medikamentösen Behandlungsschemata. Allen ist eine situationsgerechte Staffelung notwendiger plättchenaggregationshemmender Wirkstoffe, i. d. R. zur peroralen Verabreichung, gemein. Sie stellen auch die medikamentöse Grundlage der Behandlung aller in dieser Dissertation untersuchten Patienten dar. Ein weiteres gemeinsames Merkmal eines jeden Therapieplans ist die stufenweise Reduktion der initialen Maximaltherapie mit Notwendigkeit einer einfachen antithrombozytären bzw. antikoagulatorischen Dauertherapie auf der lebenslangen Endstrecke. I. d. R. werden hierzu Acetylsalicylsäure (ASS) oder Vitamin-K-Antagonisten bzw. neue orale Antikoagulantien (NOAK) im Falle einer anderweitigen, vorbestehenden Indikation des Patienten zur dauerhaften oralen Antikoagulation verordnet. Hierbei werden im klinischen Kontext häufig die Begriffe Blutverdünnung, orale Antikoagulation und Plättchenhemmung von Patienten- und/oder Behandlerseite missverständlicherweise synonym gebraucht. Sie stellen aber mitnichten Synonyme dar, sondern bezeichnen jeweils eigene getrennt zu betrachtende Medikamentenklassen. Ein gängiges Konzept, das in der Mehrzahl der Fälle nach PCI als Mittel der Wahl zur Anwendung kommt, ist die duale Plättchenhemmung, die sog. DAPT (99–102). Hierbei wird ASS als ein sog. unspezifischer Cyclooxygenase-Hemmer zusammen mit einem selektiv an den weißen Blutplättchen wirkenden sog. P2Y<sub>12</sub>-ADP-Rezeptor-Antagonisten, aktuell entweder Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor, je nach Behandlungsschema verwendet. All diese Medikamente entfalten ihre Wirkung am Thrombozyten und hemmen diesen in seiner Funktion, genauer seiner Aktivierungs- bzw.

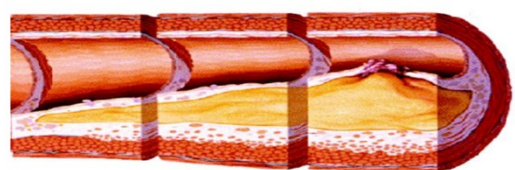
Aggregationsfähigkeit (103). Die schon lange erwiesenen Vorteile der DAPT (104–107) im Vergleich zur Monotherapie mit ASS stehen einem im Verhältnis nur gering erhöhten, nachteiligen Blutungsrisiko gegenüber. Hierbei werden im Einzelfall in den Entscheidungsbäumen der europäischen Leitlinien das Thrombose- und das Blutungsrisiko in unterschiedlichen Behandlungsschemata mitabgebildet und -berücksichtigt. Allgemein kann man sagen, dass mit der Zulassung von Clopidogrel ein universell einsetzbares, häufig verwendetes, wirkstarkes und nebenwirkungsarmes Präparat zur Verhinderung von Stentthrombosen in Kombination mit entweder ASS oder oralem Antikoagulans existiert (108).

#### 1.1.1.5.2 In-Stent-Restenose (ISR)

##### (a) Atherosklerose

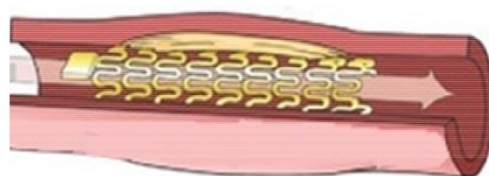


Normale Arterie



Arterie mit Plaque

##### (b) In-stent-Restenose



Normale gestentete Arterie



Gestentete Arterie mit ISR

Abbildung 8 In-stent-Restenose adaptiert gemäß Creative Commons CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) aus (109). Beide Bilder unter (a) sind von den Autoren aus (109) modifizierte Originale aus dem Open access Artikel "Focus on Coronary Atherosclerosis" von Sal et al., die Bilder unter (b) aus dem Open access Artikel "Enabling Angioplasty-Ready "Smart" Stents to Detect In-Stent Restenosis and Occlusion" von Chen et al.. Die vollständigen Zitate sind beide in (109) aufgelistet. Mit den unterschiedlichen Zylinderelementdicken links und Pfeildicken rechts sind die Flussunterschiede in den vier abgebildeten Gefäßausschnitten schematisch dargestellt.

Restenosen sind allgemein definiert als zeitlich verzögert wiederkehrende Engstellen nach PCI mit einer Lumendiameterreduktion von mindestens 50 %. Stentstenosen stellen in der heutigen Zeit den Hauptteil der Restenosen dar (39). Anders als bei Stenosen nativen Ursprungs mit ursächlicher klassischer Plaquebildung sind die Ursachen für Stentstenosen auf frühe oder späte Lumenverluste durch neointimale Proliferation oder inkomplette Stentaufweitung zurückzuführen (39). Neointimabildung ist bedingt durch überschießende, über Botenstoffe bzw. Mediatoren vermittelte Reparaturvorgänge der Gefäßinnenhaut mit zusätzlicher Entstehung von Gewebe. Dabei aktivieren sich die glatten Muskelzellen der Gefäßwand und werden zu Zellwachstum und -teilung, sprich Proliferation und Zellwanderung bzw. Migration angeregt (56,57). Zum anderen sind bei reinen Ballondilatationen ohne Stentimplantation elastische Rückstellkräfte der Gefäßwand aktiv an Restenosierungen beteiligt.

In-Stent-Restenosen, wie in Abbildung 8 dargestellt, sind definiert als o. g. progressive Verengungen einer koronaren Läsion nach zuvor erfolgter Implantation eines Stents (110) und haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität und Prognose der Patienten (56). In einer kontrollierten Studie über Patienten mit Restenosen, die 6 Monate nach BMS-Stentimplantation diagnostiziert wurden, konnten in der Nachbeobachtung nach 4 Jahren statistisch signifikant mehr Sterbefälle in der Gruppe mit Restenose verzeichnet werden als in der Kontrollgruppe ohne Restenosen, in Zahlen insgesamt 8,8 % versus 6,0 % (56,111). Eine häufige Konsequenz einer ISR ist der akute Myokardinfarkt. Abhängig vom Stenttyp bzw. der Stentgeneration konnten zwar diesbezüglich unterschiedliche Auftretenswahrscheinlichkeiten von 10,6 % (BMS) versus 10,1 % (1. Gen. DES) versus 5,2 % (2. Gen. DES) herausgearbeitet werden, statistisch waren diese jedoch trotz de-facto Halbierung nicht signifikant (56,112). Weitere Unterschiede zu den de-novo Stenosen ergaben sich in einer retrospektiven Analyse bezogen auf DES-Stentstenosen (56,113). Diese präsentierten sich häufiger mit ischämietypischen Symptomen einer instabilen Angina pectoris (61 % versus 45 %) und seltener mit Myokardinfarkten (6 % versus 14 %). Die Rate an schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (MACE) lag dabei ebenfalls deutlich höher bei 17 % versus 10 %.

Etablierte Behandlungsoptionen einer Restenose stellen die reine Ballonangioplastie zur Aufweitung der Engstelle, die „Modified balloon“-Angioplastie (MB) mittels Cutting Ballon (CB) oder Scoring Ballon (SB), die DEB-Applikation oder der Einsatz von DES dar (114,115). Die Anwendung der intravaskulären Lithotripsie (IVL) im Falle einer ISR stellt einen sog. „off-label“-Gebrauch außerhalb der Zulassungsgrenzen dar, da diese Patienten in den Zulassungsstudien der IVL ausgeschlossen wurden. Mittlerweile wurde die sichere Anwendung der IVL in mehreren Studien auch für den Fall einer Stentunterexpansion untersucht (116,117). Stentunterexpansion bedeutet, dass der implantierte Stent der Gefäßwand zwar anliegt, die Stenose aber dadurch nicht ausreichend beseitigt wurde aufgrund mangelnder Läsionsvorbereitung, z. B. durch Verkalkung der Gefäßwand.

Die Häufigkeit von Restenosen lässt sich im Rahmen der Erstimplantation durch die optimale Lage, Entfaltung und Ausdehnung von Stents günstig beeinflussen. Als Hilfsmittel zur Überprüfung dieser Kriterien stehen der IVUS als kathetergestützter Gefäßultraschall von innen aus der Koronararterie heraus zur Verfügung oder auch die OCT als entsprechend endovaskuläre laser-optische Bildgebung (32,114). Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer ISR stellt die schwer kalzifizierte KHK dar, auf die im Folgenden im Detail eingegangen wird, da die Patienten mit ISR eine gesondert betrachtete Hauptgruppe der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie darstellen. Ebenso sind bei der Behandlung der ISR mittels PCI sog. Stentfaktoren wie Unterexpansion, Stenttyp, Stentfraktur (Bruch der Streben bzw. der Struts) und Randstenosierung sowie sog. Intra-Stent-Faktoren wie

beispielsweise die neointimale Hyperplasie, der Stenosegrad, die Stentkalkifizierung und Extra-Stent-Faktoren wie Kalkknoten, Gefäßkalkifizierung, residuelle Plaquelast, Gefäßausdehnung, -durchmesser und -größe sowie mehrfach überlappende Stentschichten zu berücksichtigen (115).

### 1.1.2 Koronare Kalzifizierung – Entstehung, Plaquedefinition, Risikofaktoren und Probleme in der „klassischen“ Intervention

Koronarkalk wurde erstmals im Jahr 1799 von den britischen Doctores C. H. Parry und E. Jenner in Assoziation zur Angina pectoris als Leitsymptom der koronaren Herzkrankheit gebracht (118). Er ist seither ein fester, wenngleich in Studien aufgrund seiner Komplexität durch die relativ kleinen Größenverhältnisse der Koronarien vergleichsweise unterrepräsentierter Bestandteil der Angioplastieforschung (1). Die Prävalenz von Koronarkalk in allen Ausprägungen ist abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten und beträgt als häufiges Phänomen bei über 70-jährigen Männern mehr als 90 % und bei Frauen dieser Altersgruppe 67 % (119–121). Schwer verkalkte Koronararterien stellen eine besondere Subentität dar und treten mit einer Häufigkeit von 6–20 % auf. Sehr wahrscheinlich wird diese Zahl in Zukunft durch die gestiegene Lebenserwartung und Wohlstandseffekte zunehmen (4,122–124).

Die folgende Abbildung 9 zeigt die Abläufe der Zelldifferenzierung im Prozess der Kalzifizierung auf, die letztlich zur Kalkproduktion und -einlagerung in der Gefäßwand führt. Die durch diese komplexen Prozesse verkalkten, funktionell und hämodynamisch eingeschränkten Koronargefäße sind allgemein gekennzeichnet durch eine reduzierte Gefäßcompliance, eine abnormale vasomotorische Reaktion und insgesamt reduzierte Myokardperfusion (125). Die Kalzifizierung der Koronararterien wird unterteilt in die intimale und mediale Kalzifizierung, also der innersten und mittleren Schicht der Gefäßwand (9). Die unterschiedlichen klinischen und zellulären Folgeerscheinungen der Kalzifizierung in den verschiedenen Schichten der Gefäßwand ist in Abbildung 11 dargestellt. Eine Vielzahl an Theorien existiert zur Initiierung dieses Kalzifikationsprozesses, zum einen sind dies Zellnekrosereste und/oder lokale oder zirkulierende Kalziumkomplexe, die als Ursprung von Phosphat- bzw. Kalziumkomplex-Kristallisationen dienen. Zum anderen spielen vermutlich eine lokal verminderte Expression von Mineralisationsinhibitoren und die Zelldifferenzierung der glatten Gefäßmuskulatur in einen osteoblastischen, knochenstrukturbildenden Phänotyp eine wesentliche Rolle (126,127). Im Anfangsstadium der Kalzifizierung bilden sich winzige, in der Computertomographie nicht sichtbare Mikrokalzifikationen. Im Verlauf treten dann röntgenologisch sichtbare zersprenkelte bzw. „spotty“ Kalzifikationen mit maximalem Durchmesser von 3 mm auf (128). Dieses Stadium ist assoziiert mit Gefäßremodeling und potentiell Herzinfarkt-verursachender Plaqueruptur (127,129).

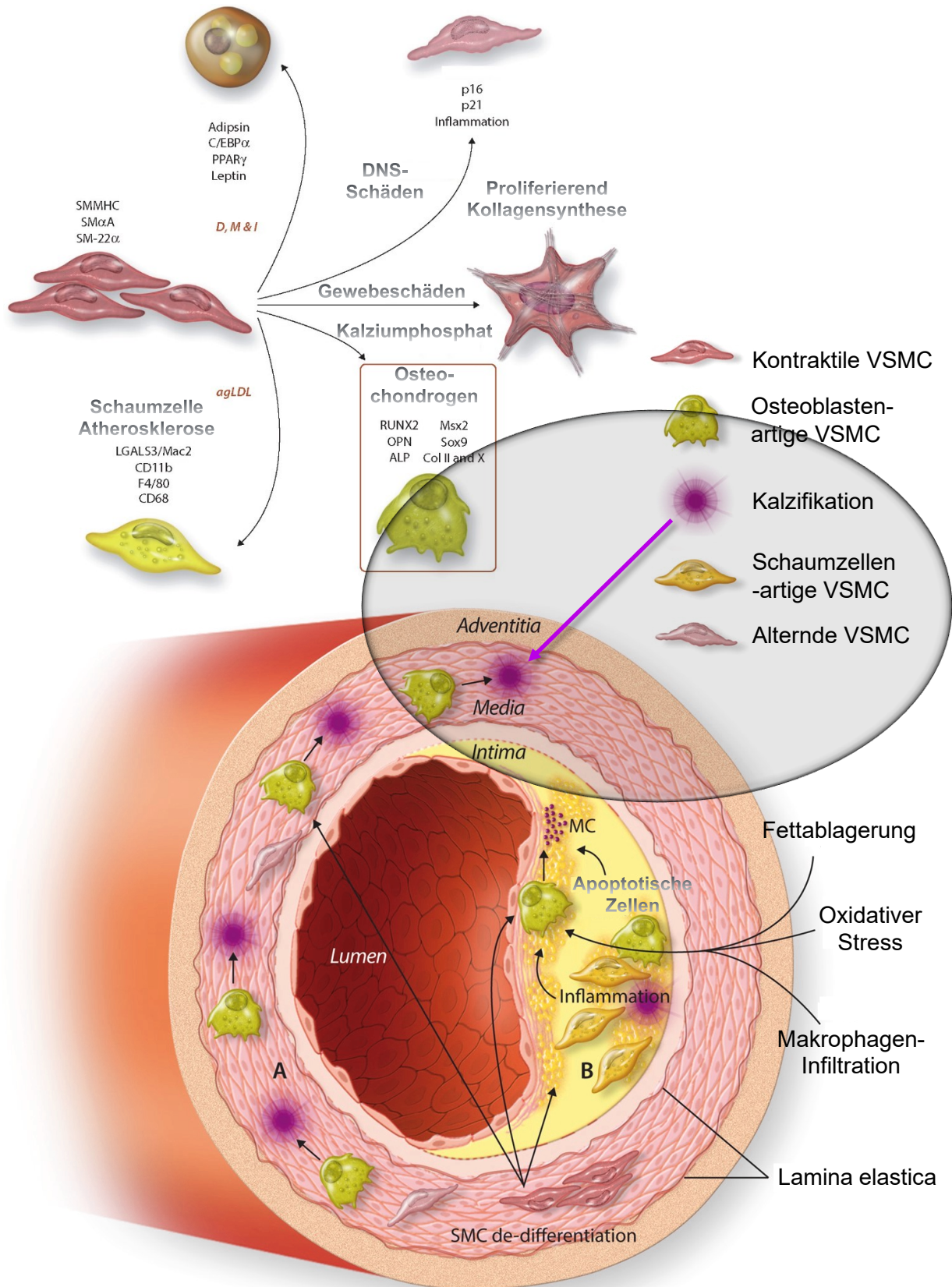


Abbildung 9 Zelluläre Prozesse der Gefäßkalkbildung mit Darstellung der zentralen Rolle der vaskulären glatten Muskelzellen und deren vielfältiger Differenzierung, adaptiert gemäß Creative Commons CC BY 4.0 aus (130). Oben links sind die Differenzierungswege der glatten Gefäßwandmuskelzelle dargestellt mit den entsprechenden hormonellen Einfluss- und Transkriptionsfaktoren, die Signalwege anstoßen, die letztlich die Zelle in eine der verschiedenen Varianten mit charakteristischen Eigenschaften überführen. Unten ist die Kalzifikation und Mikrokalzifikation (MC) in Intima (B) und Media (A) grafisch dargestellt und bezogen auf die Schichten der

*Gefäßwand verortet sowie der Einfluss von Fettablagerung, oxidativem Stress und Makrophageninfiltration auf Entzündungsprozesse und migrierte Osteoblasten-artige glatte Gefäßmuskelzellen mit (Mikro-)Kalkbildung und Apoptose im derart entstandenen und sich weiter vergrößerndem Intimaplaque veranschaulicht.*

Mit dem Fortschreiten des Prozesses kristallisieren sich in 4 % aller Fälle größere, makroskopische Kalkknoten mit dem charakteristischen Merkmal einer verdickten Kalkplatte und intrinsischer Strukturstabilität heraus (122,127,131,132). Obwohl diese Kalkknötchen ins Gefäßlumen durchstoßen können, sind sie selten Grund für eine signifikante Lumeneinengung oder ein akutes Koronarsyndrom (127,133,134). All diese verschiedenen Wechselwirkungen auf zellulärer Ebene werden durch die ausgeprägten physikalischen Kräfte in Balance gehalten, die innerhalb des Körperkreislaufs herrschen. Kommt es zu dauerhaften Dysbalancen z. B. durch einen Bluthochdruck (135), werden pathologische Prozesse in Gang gesetzt, die in individuell verschiedenem Ausmaß zu Fibrosierung, Plaquebildung und Kalzifizierung von Funktionsgewebe oder Gefäßwandabschnitten führen können (1,9,136). Im Zentrum des Ablagerungsprozesses des Kalziums und auch des Kollagen Typ I stehen die in Abbildung 9 skizzierten, gut dokumentierten zellulären Abläufe der Differenzierungen und sog. De-Differenzierungen der glatten Muskelzellen der Gefäßwände, letztere vor allem in der innersten Intimaschicht und anderweitigen Apoptoseregionen auftretend, die mit schädlichem Gefäßremodeling assoziiert sind und zu komplexen Läsionen mit entsprechenden verkalkten bzw. fibrosierten Plaques führen können (137). Die Sequenz dieser Plaquebildung und -progression ist in Abbildung 10 dargestellt. Die verschiedenen, nach Schweregrad ansteigend definierten Plaquetypen können zeitgleich auftreten, müssen aber nicht in allen Formen beim Patienten in Erscheinung treten, insbesondere bei jüngeren Patienten, bei denen der prozentuale Anteil der weniger schweren Plaquetypen höher liegt (136,138).

Kalzifizierte Plaques werden dabei zusätzlich noch in Typen eingeteilt je nach Verhältnis des Kalkplaquevolumens zum Gefäßumfang (Typ I bis 25 %, Typ II von 26-50 %, Typ III von 51-75 %, Typ IV von 76-100 %) (139). Sie beeinträchtigen in der Regel das Interventionsergebnis aufgrund einer erschwerten Ballon- oder Stentpassage, können die Polymerbeschichtung der Stents zerstören, die Medikamentenabgabe über den Stent an das Gewebe beeinflussen und zu einer Stentunterexpansion führen (140–142). Die Ablagerungen in der Innenschicht werden durch die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Bluthochdruck und Rauchen beeinflusst (122). Die Ablagerungen in der mittleren Schicht werden hauptsächlich durch Prozesse im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz verursacht. Eine geringe Filtrationsrate in den Nierenkörperchen kann zu einem Phosphatüberschuss im Blut führen. Zusätzliche pathologische Veränderungen der Nebenschilddrüsenhormone, die für das Gleichgewicht der Calciumkonzentration in menschlichen Geweben und Blut verantwortlich sind, können im Zusammenspiel zu Auskristallisationen von Calciumphosphat in der mittleren Schicht führen (9,143).

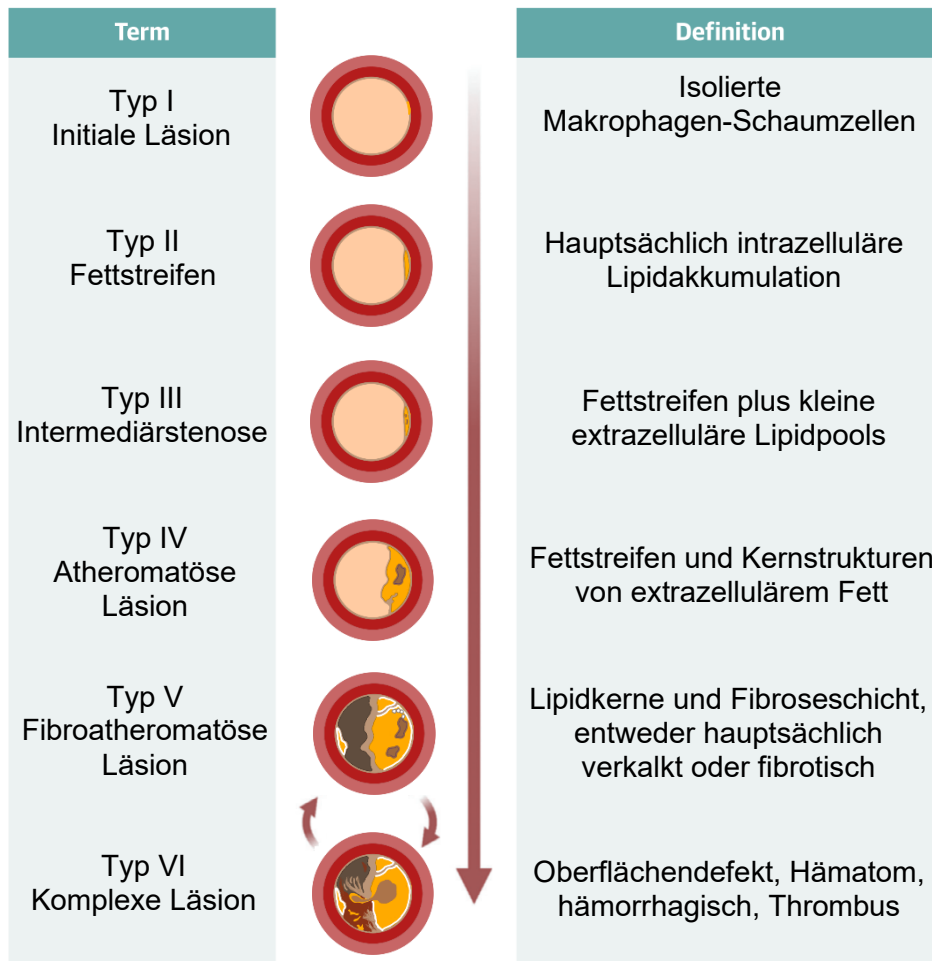


Abbildung 10 Plaquedefinition, eigene, vom Elsevier Verlag geprüfte und genehmigte Darstellung nach (144) und (138) mit grafischer Veranschaulichung der zunehmenden Komplexität und Schweregrad der in aufsteigender Reihenfolge sortierten Plaquetypen.

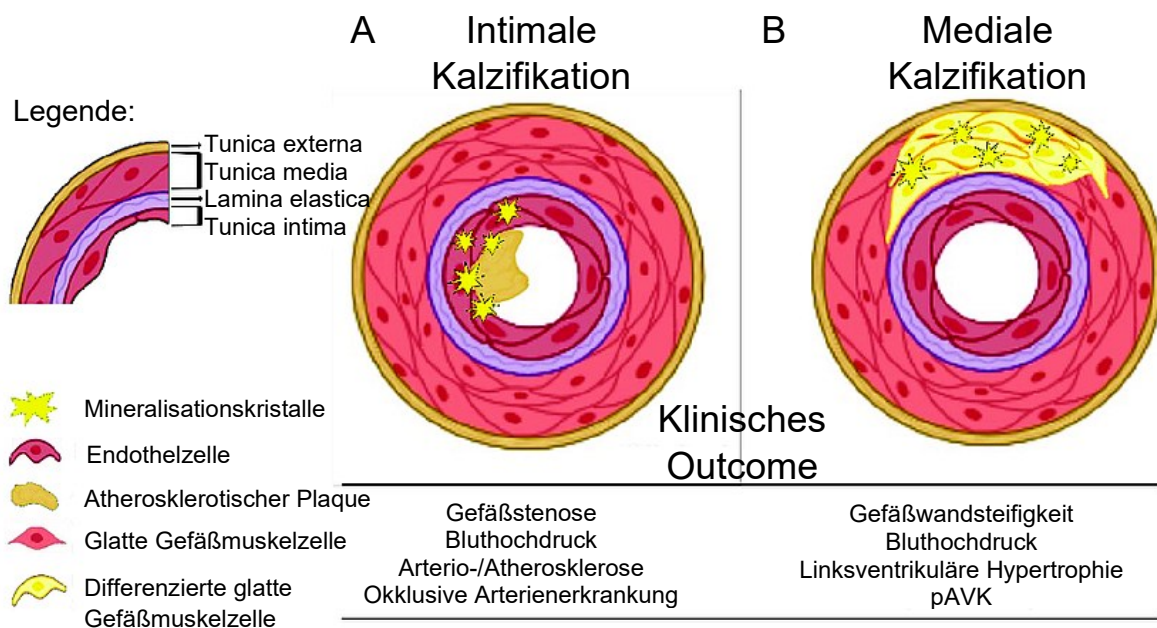


Abbildung 11 Gefäßkalzifizierung, adaptiert gemäß Creative Commons CC BY 4.0 Lizenz aus (145). Abgebildet sind erneut die einzelnen Wandschichten mit deren Begrenzungen. A: Kalzifikationen in der Innenhaut erreichen die glatten Gefäßmuskelzellen der mittleren Schicht nicht, so dass dort keine Zelldifferenzierung stattfindet. B: Mineralisationskristalle in der mittleren Schicht führt zu Veränderungen der umliegenden Gefäßmuskelzellen mit Ablagerungen von Kalk in dieser Schicht. Unterhalb von A und B sind die unterschiedlichen klinischen Auswirkungen bzw. resultierende Krankheitsbilder aus dem jeweiligen Kalzifikationsmuster aufgeführt.

In den europäischen Leitlinien existieren unterschiedliche Empfehlungsgrade für die dafür vorgesehenen interventionellen Behandlungsmethoden, im Einzelnen für die Hochdruckballondilatation, die MB-Angioplastie mit SB und CB (146), Rotablation, orbitale und Laser-Atherektomie sowie für die IVL. Alle aufgeführten Verfahren funktionieren entweder nach dem Prinzip der Kompression, dem Fräsen bzw. der differentiellen Abtragung von Gewebe, der gezielten Kalkinzision oder der Absorption von Schallwellen, die sog. Lithotripsie, zur erleichterten Kalkfrakturierung.

In den folgenden Abschnitten werden diese Prinzipien im Rahmen der Beschreibung der einzelnen Verfahren näher beleuchtet. Der Vollständigkeit halber sei hier noch die aufgrund unverhältnismäßig hoher Komplikationsraten verlassene directionale Atherektomie als ursprünglich erstes zugelassenes Modifikationsverfahren von Kalkplaques erwähnt (147).

### 1.1.3 Moderne Verfahrensprinzipien zur Behandlung koronarer Kalzifizierungen

Das Konzept der sog. Plaque-Debulking-Strategie stellt den Ursprung aller modernen Verfahren dar und wurde in den frühen 1980'er Jahren mit dem Aufkommen neuartiger Revaskularisationsverfahren durch Verwendung von Lasertechnik und mechanischer Atherektomie entwickelt. Die Begrifflichkeit stammt von Dr. George Abela, der den Terminus des „Debulking“ kurzerhand aus der Tumorchirurgie entlehnte (1).

Im Mittelpunkt dieser konzeptionellen Herangehensweise steht die Bearbeitung bzw. Modifikation von Plaques durch den Arzt über seine Hilfsmittel während der Herzkatheteruntersuchung. Essentiell für den koronaren Interventionserfolg ist die Kenntnis der genauen Differenzierung des im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Aufbaus des Koronarplaques, der die zentrale therapeutische Zielstruktur aller Verfahren darstellt.

In der Praxis bieten sich hierzu neben der konventionellen Fluoroskopie eine Reihe von speziellen Zusatzuntersuchungen an. Leitliniengemäß wird eine intrakoronare Bildgebung, wie die kommerziell verfügbaren Verfahren des IVUS und der OCT während der Herzkatheteruntersuchung zur Interventionsplanung und Überprüfung des Interventionserfolgs empfohlen (32). Neben der Plaquezusammensetzung lassen sich bei der OCT durch ihre hohe räumliche Auflösung auch Kalzifizierungen bzw. Kalkplaques als signaldämpfungsarme, scharf begrenzte Regionen ab 10 µm Länge abbilden, siehe Abbildung 12 (148). Konventionelle Röntgenaufnahmen erfassen im Vergleich hierzu nur Kalkregionen ab 200 µm bzw. 0,2 mm Länge (149).

Jedoch werden die teils kosten- und lernintensiven Verfahren der intravaskulären Bildgebung in den USA beispielsweise nur in ca. 10 % aller PCI verwendet (150).

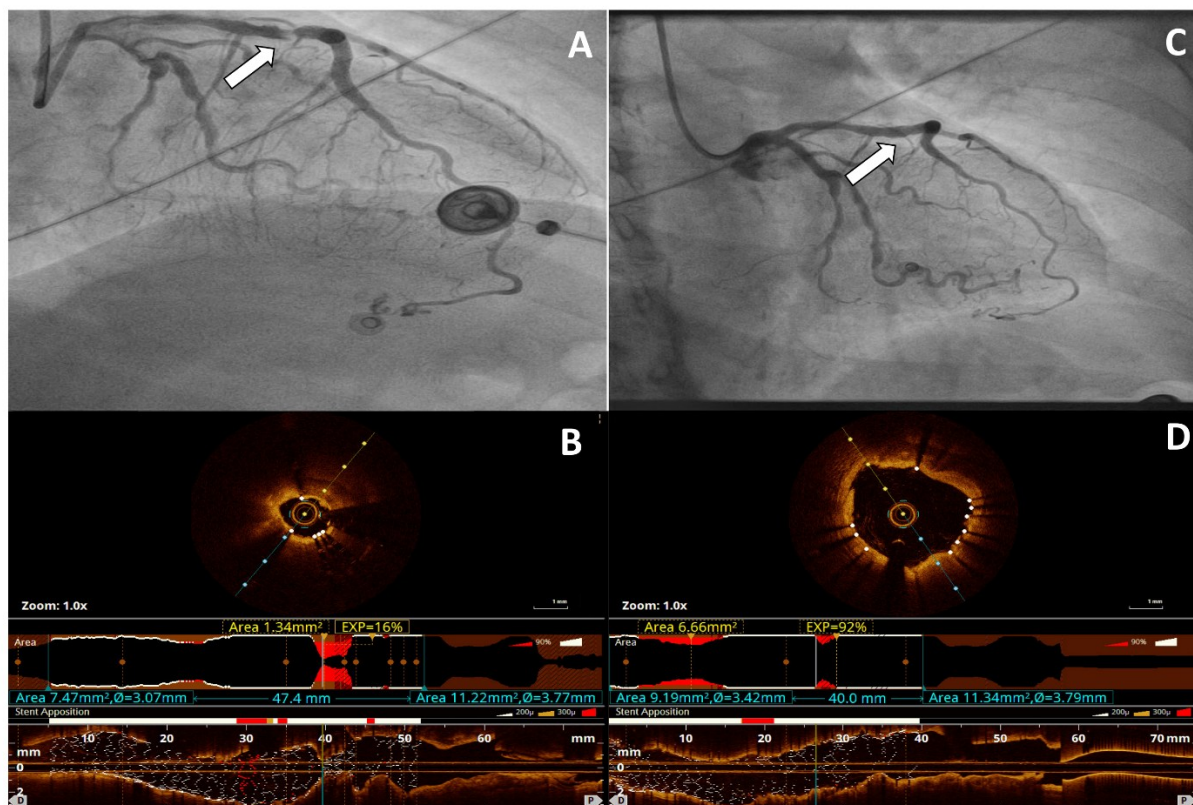


Abbildung 12 Stentunterexpansion nach Hochdruckballondilatation und nach IVL, abgebildet gemäß Creative Commons CC-BY 4.0 Lizenz aus (151), Klassische Koronarangiographie Bilder (A, C, oben) und OCT Bilder (B, D, unten) im Falle eines unterexpandierten Stents (linke Seite) und nach IVL Applikation (Rechte Seite). Man sieht die deutlichen Unterschiede in den Lumina (mit Pfeilen gekennzeichnet) und das durchgehend und homogen entfaltete Stentgerüst unten rechts. Die OCT-Untersuchungsgänge vor (links) und nach (rechts) IVL-Anwendung sind etwas ortsverschoben, so dass die Messskalen und zugehörig abgebildeten Gefäßabschnitte leicht versetzt sind und entsprechend betrachtet werden müssen. In der untersten Reihe links in der Mitte ist die Engstelle im rot markierten Bereich dargestellt. Im rechten untersten Teil ist der rot markierte Bereich nicht mehr verengt.

Die Anwesenheit von Kalk stellt zudem die intravaskuläre Bildgebung vor technologische Herausforderungen aufgrund unterschiedlicher physikalischer Effekte auf die eintreffenden diagnostischen Wellen. Insbesondere in der Tiefendimension ist die Darstellbarkeit sehr eingeschränkt (152), so dass Interventionseffekte beispielsweise der IVL folglich schwierig zu messen sind. Die beiden in dieser Dissertation im Weiteren näher untersuchten und verglichenen Modifikationsverfahren sind auf der einen Seite die IVL mittels des sog. Shockwave®-Ballon (Shockwave Medical, St. Clara, CA, USA), der das aktuell neueste Mitglied im Kreise der Plaquemodifikationsverfahren vertritt (1). Auf der anderen Seite stehen die seit Jahrzehnten bekannte Klingen- bzw. Debulking-Angioplastie oder auch modified-balloon-Angioplastie genannt, hier insbesondere der Wolverine™ cutting balloon™ (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) als neuester Vertreter aus der Gruppe der Cutting Ballons (118) und der scoring balloon NSE-alpha™ (B. Braun Melsungen, Deutschland als Hersteller, Trademark von Goodman & Co Ltd., Nagoya, Japan). Zunächst folgt aber in diesem Kapitel eine Übersicht über die verschiedenen gängigen technischen Kalkmodifikationsverfahren und -prinzipien.

### 1.1.3.1 Rotablation / Rotationsatherektomie (RA)

Das Kunstwort Rotablation ist zusammengesetzt aus den Begriffen Rotation für Drehung und Ablation für Abtragung und wurde erstmals 1988 von David Auth für seinen von ihm entwickelten Rotablator (Boston Scientific, Natick, Massachusetts), ein initial enthusiastisch angewandtes Verfahren, verwendet (153,154). Aufgrund der sich gerade erst entwickelnden Stenttechnologie und allgemeinen Datenlage zu der damaligen Zeit waren Fehler in der Anwendung häufig und führten zu hohen Raten an Zielgefäßversagen (4,122,155). Rotablation beschreibt einen Vorgang bei dem mittels eines an der Katheterspitze befindlichen metallischen, mit Diamantkristallen überzogenen Bohrkopfs ein glatter, zylindrisch geformter Kanal in eine verkalkte Gefäßengstelle gebohrt wird (119). Dabei folgt dieser Tunnel dem Verlauf des Führungsdrahtes, was in der Literatur im Rahmen von Komplikationen auch als „(guidewire) bias“ bezeichnet wird (140,156–160). In Regionen starker Gefäßwindungen oder exzentrischen Plaques können sich dadurch u. a. in der OCT im Querschnitt sichtbare Tunnel- oder Krater-Formation in der Gefäßwand bilden, was zu einem erhöhten Perforationsrisiko führt (140,161). Bezüglich dieser potentiell lebensbedrohlichen Komplikation werden in der Literatur relativ geringe Auftretenswahrscheinlichkeiten von 0,0 % bis 1,5 % bei der Rotationsatherektomie (RA) (162) und 0,9 % bis 1,8 % bei der weiter unten beschriebenen, mit der RA verwandten orbitalen Atherektomie (OA) (163) angegeben.

Aufgrund dieses relativ günstigen Sicherheitsprofils sind auch kombinierte Ansätze mit jeweils anderen Angioplastieverfahren zur optimierten Stentexpansion in kleineren Studien untersucht worden und haben zu entsprechenden weiteren Wortschöpfungen wie Rotatripsy (164–168) bzw. Rota-Shock (169) oder auch RASER (170) geführt. Es existieren verschiedene kommerziell verfügbare Rotablationssysteme, zum einen der Rotablator™ bzw. Rotapro™ der Firma Boston Scientific und das Rotarex™ System von Becton, Dickinson and Company. Der Bohrkopfdurchmesser des klassischen Rotablators kann zwischen 1,25 bis 2,5 mm gewählt werden. Das Rotablator-System ist ein sog. führungsdrahtabhängiges „Over-the-wire“-System (4). Als Energiequelle für das Erreichen der hohen Rotationsgeschwindigkeiten des Bohrkopfs dient hochkomprimierte Luft. Ähnlich wie bei der OA kommt auch hier das physikalische Prinzip der differentiellen Abtragung zum Tragen, welches den Bohrer befähigt vorzugsweise nicht elastisches Gewebe wie Kalk abzutragen und das der Rotationsbewegung elastisch ausweichende Gefäßwandepithel zu schonen (119). Der Führungsdraht gibt hierbei die monodirektionale Bohrrichtung vor.

Betrachtet man die Komplikationsmöglichkeiten, so kann die eindimensionale Richtungsvorgabe bei Fehllage des Drahtes den Bohrkopf von der ursprünglich vorgesehenen Bahn abweichen lassen, was im schlimmsten Fall eine Gefäßperforation oder Einklemmung

des Bohrkopfs zur Folge haben kann (119). Ein AV-Block als potentiell tödliche Herzrhythmusstörung kann insbesondere bei der Atherektomie von Stenosen der rechten Koronararterie oder einer dominanten Zirkumflexarterie auftreten (1,171). Die Mikropartikel, die bei der Plaqueabtragung generiert werden, sind 2 bis 5 µm im Durchmesser groß und können daher das nachgeschaltete Kapillarbett der Koronargefäße passieren und im venösen System letztlich vom retikuloendothelialen System abgebaut werden (172). Bei dieser sog. Plaqueabrasion durch rotationale oder auch orbitale Atherektomie können jedoch auch Mikropartikel erzeugt werden, welche distal im Gefäß embolisieren und dadurch potentiell die Mikrozirkulation beeinträchtigen (172,173). Diesbezüglich vorteilhaft ist es in der Anwendung dabei kurze Bohrungen mit ausreichend hoher Geschwindigkeit vorzunehmen und langsame Abbremsungen bzw. Dezelerationen zu vermeiden (119).

Die RA hat sich bei der Optimierung von schwer kalzifizierten Stenosen vor Stentimplantation von einer Methode mit zunächst widersprüchlichen Daten zu einem etablierten und wissenschaftlich fundierten Verfahren entwickelt (9). Sie wird insbesondere in Situationen benötigt, in denen Standard-Ballons Probleme mit der Passage einer Stenose haben oder kein zufriedenstellender Prozedurerfolg bei kalzifizierten Läsionen erzielt wird, was in randomisiert-kontrollierten Studien in bis zu 20 % der Fall ist (119). Um die Methode der RA in der richtigen Situation auszuwählen, steht als Entscheidungshilfe für den Interventionalisten ein entsprechender Score, der sog. RotaScore, zur Verfügung. Hierbei werden vier Variablen abgefragt, zum einen den Verkalkungsgrad, zum anderen die Läsionslänge, Gefäßkrümmung und die Involvierung einer Verzweigung bzw. Gefäßgabelung. Die Verwendung dieses Scores kann schädliche Röntgenstrahlen, Kontrastmittel und Kosten einsparen sowie die Prozedurdauer insgesamt verkürzen (174).

#### 1.1.3.2 Modified balloon (MB) - Angioplastie mittels Scoring / Cutting Ballon (SB / CB)

Beide Ballonarten sind fester Bestandteil des verfügbaren Arsenal an Ballon-basierten Möglichkeiten im Kontext der Läsionsvorbereitung kalzifizierter Stenosen (175). Der erste Vertreter aus der CB-Klasse wurde 1991 unter dem Namen Flextome™ (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) in den Markt eingeführt (4). Ein wesentlicher Nachteil des Flextome-Ballons war das materialbedingt erschwerte Überqueren von Engstellen vor der Aufdehnung (176). Die hier betrachteten, weiterentwickelten Vertreter beider MB-Arten beinhalten Nylon-haltige Spezialkomponenten zur Druckübertragung auf die Gefäßwand. Der CB (Wolverine™ Cutting Balloon™ - Boston Scientific) ist ein modifizierter non-compliant Spezialballon zur Längsinzision eines Atheroms mit drei bzw. vier 0,01 Zoll bzw. 0,0254 cm kleinen Mikromessern oder auch Atherotomen genannt (177). Diese sind 3 bis 5 mal schärfer als konventionelle chirurgische Klingen und in Längsrichtung auf der Ballonoberfläche angebracht (4,9).

Scoring Ballons können semi-compliant (AngioSculpt® - Philips; NSE Alpha™ – Braun, UltraScore™; BD Interventional, New Jersey, US) oder non-compliant (ScoreFlex™ NC – Orbis Neich) sein. Der SB weist je nach Hersteller und Produkt entweder eine Helix-artige, eine Dreiecks-artige oder longitudinale Anordnung der Atherotome auf, um weniger intimalen Schaden bei der Inflation zu generieren (175,178). Zudem werden durch die Inzisionen in der Gefäßwand die elastischere Intima freigelegt und damit die Compliance der Gefäßwand verbessert (175,179). Diese Verformbarkeit lässt sich auch experimentell über selten verwendete Messparameter wie das aus der Elastizitätstheorie bekannte Elastizitätsmodul messen (180,181). In der Folge soll sich also nach dem Kontakt der Atherotome mit der Gefäßwand die endgültige Stentexpansion verbessern (179).

Der Fokus dieser Dissertation liegt auf dem CB der neuesten Generation, dem Wolverine™, und dem SB NSE Alpha™ der Firma Braun, auf deren genauen Aufbau im Detail im Abschnitt „Material und Methoden“ eingegangen werden wird.

#### 1.1.3.3 Hoch- (HPB) und Superhochdruckballons (SHP)

Hoch- und Superhochdruckballons besitzen ein gleichmäßigeres und begrenzteres Expansionsprofil als beispielsweise semi-compliant Ballons. Dies reduziert den sog. „dog-bone“-Effekt nach Ballondilatation. Das angiographische Bild eines Hundeknochens entsteht durch sequentiell abwechselnde Über- und Unterexpansion im Verlauf eines Stents. Die unterschiedliche Verteilung harter und weicher Plaqueanteile entlang der Engstelle resultiert in einer unterschiedlichen Compliance und Komprimierbarkeit der Gefäßwand, siehe Abbildung 13 im unteren Bildteil B. Dieser Effekt kann Relevanz aufweisen, wenn er zu einer Gefäßperforation oder -dissektion führt oder Restenosen im weiteren zeitlichen Verlauf verursacht (60,182,183).

Der non-compliance Superhochdruckballon OPN NC® der Firma SIS Medical AG weist einen vergleichsweise hohen rated burst pressure von 35 atm aufgrund seiner speziellen Doppelwandung auf (184). Die Verwendung noch höherer Inflationsdrücke in der Praxis ist üblich und insbesondere bei sog. exzentrischen Kalzifikationen mit Werten bis um die 50 atm in Studien untersucht worden (183–186).

Die Hauptlimitation der Hoch- und Superhochdruckballons ist deren Steifigkeit, die das initiale „crossing“ bzw. Überqueren der Engstelle sowie auch das sog. „recrossing“ im Falle von Seitastbeteiligungen erschwert (119). Nützlich ist die Anwendung bei bereits vorliegender Stentunterexpansion, großen Kalkwinkeln und geringer Kalziumdicke. Vorsicht walten lassen sollte man bei den im Kapitel über Gefäßkalk beschriebenen Kalkknoten, da hier die Gefahr der Gefäßruptur immanent ist (187).

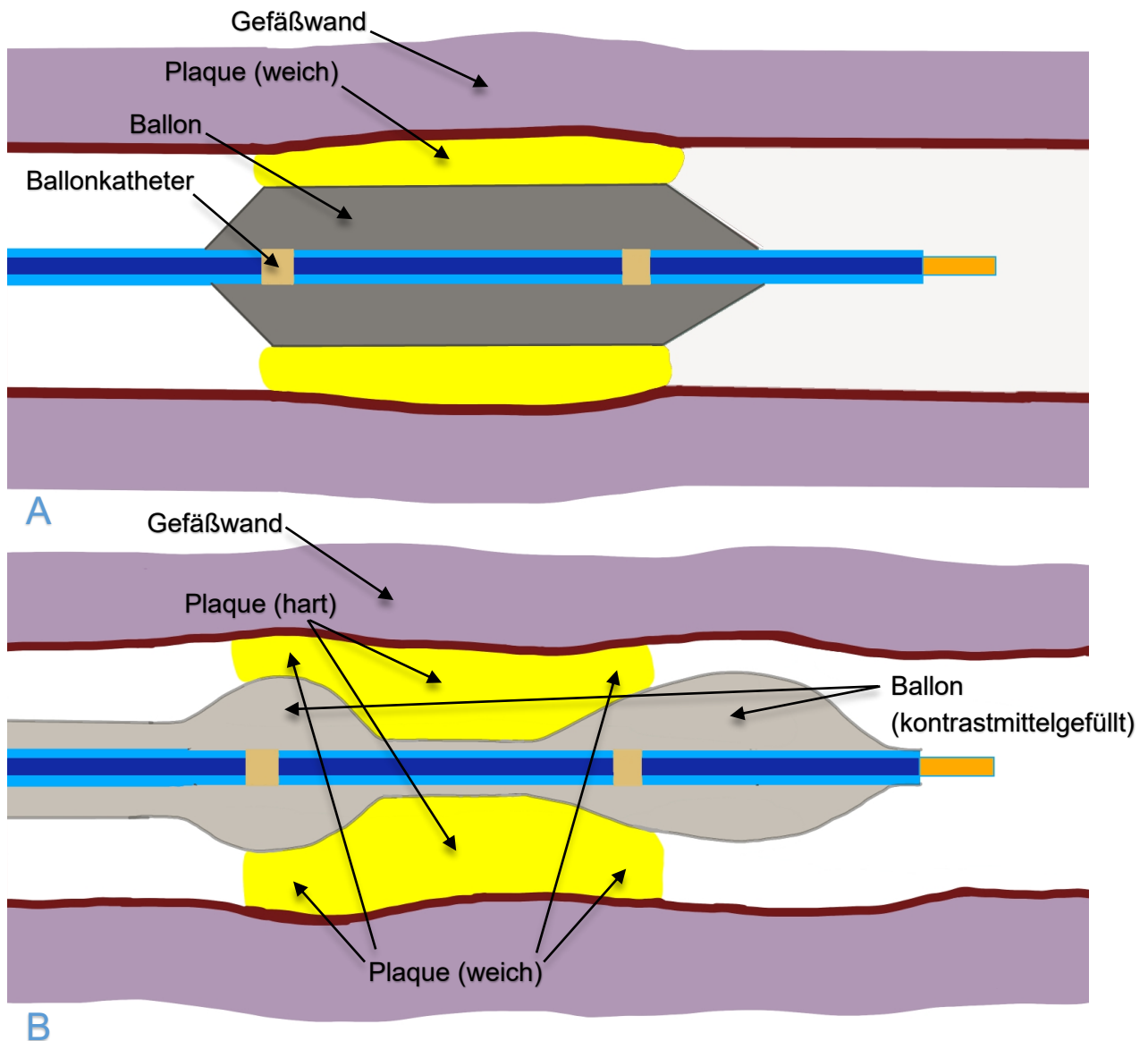


Abbildung 13 dog-bone-Effekt bei harten Stenosen, eigene Darstellung nach (188). Oben in A wird das optimale Verhalten bei Ballondilatation eines weichen, homogenen, gelb eingezeichneten Plaques gezeigt, im unteren Bild B die nur teilweise Ausdehnung im zu harten mittleren Abschnitt des inhomogenen Plaques dargestellt, die zum Bild eines Hundeknochens führt.

#### 1.1.3.4 Lasertherektomie

Die Excimer Laser Koronarangioplastie (ELCA) basiert auf der Emission ultravioletten Laserlichtes zur direkten Abtragung anorganischen Materials und Aufbrechen von Molekülbindungen (119). Generell gilt sie als effektiver gegen weiche Materialien wie Thromben bzw. weiche oder fibröse Plaques, kann aber auch bei Kalkplaques verwendet werden. Im europäischen Raum ist sie eine Seltenheit. In den Vereinigten Staaten wird sie regelhaft verwendet, auch in Kombination mit RA (RASER) und IVL (ELCA-Tripsy) (170,189).

#### 1.1.3.5 Orbitale Atherektomie

Die OA funktioniert ähnlich der RA via einem diamantbeschichteten, exzentrisch montierten Bohrkopf, der im Gegensatz zur RA jedoch elliptische Bewegungen sowohl in ante-

als auch in retrograder Richtung durch das Gefäß vollführt. Dadurch werden also keine linear verlaufenden Tunnel freigebohrt, sondern über differentielle Abtragung harte Plaques versendet. Daher ist auch ein kontinuierlicher Blutfluss während des Abtragens erlaubt und das Auftreten von mikrovaskulären Obstruktionen lässt sich dadurch verringern (175). Die OA führt in Studien zu einer ausgeprägteren Plaquemodifikation als die RA mit im Vergleich höheren Stentappositions- und Stentexpansionsraten (9,140). Bezogen auf prozedurale Komplikationen liegen die Inzidenzen des langsamen Koronarflusses und der Koronargefäßperforation bei 0,9 % bzw. 1,8 % (9,163).

#### 1.1.3.6 Intravaskuläre Lithotripsie (IVL)

Die intravaskuläre Lithotripsie steht als neuartige Therapie vaskulärer Kalzifizierungen der Koronarien seit 2018 in Europa und 2021 in den USA zur Verfügung (190,191). Das zugrundeliegende Verfahrensprinzip der elektrohydraulischen Lithotripsie (EHL) ist schon seit Jahrzehnten zur Behandlung peripherer Extremitätenarterien etabliert (1). Forschungen dazu gehen bis in die 1960'er Jahre zurück. Diese wurden mit der Entwicklung der extrakorporalen Stoßwellen-Lithotripsie als Erstlinientherapie zur Steinzerkleinerung bei Harnwegssteinen ab den 1970'er Jahren in die klinische Routine überführt (1,192).

Die EHL-Technik basiert auf multiplen in ein Ballonsystem integrierten Lithotripsie-Emittern, welche die in Abbildung 14 dargestellten Schockwellen generieren. Mit den weitverbreiteten Ultraschallwellen aus der medizinischen Diagnostik bestehen außer der maximalen Gewebeeindringtiefe von ca. 15 cm wenig Gemeinsamkeiten (192). Ein kontinuierliches biphasisches Signal fehlt den niederfrequent abgegebenen Einzeldruckimpulsen. Dafür besitzen sie ein biphasisches Druckverhalten bei geringer thermischer Energieumwandlung im Gewebe (192). Die Wirkung der Druckimpulsquelle am Nierenstein ist in Analogie zum Koronarkalkplaque in Abbildung 15 dargestellt (193). Bei der selektiven Wirkung an Kalkstrukturen handelt es sich um das Resultat von akustischen Impedanzunterschieden zwischen Blut- bzw. Weichteilgewebe und Kalk, die den Druckkurven in der Abbildung 14 zugrunde liegen.

Wie in Abbildung 15 dargestellt und erläutert, treten am kalkhaltigen Zielobjekt der IVL eine Reihe von unterschiedlichen Spannungsarten in verschiedener Gewichtung mit kombinierter destruktiver Wirkung auf dessen strukturelle Integrität auf. Dabei kann die in Abbildung 14 dargestellte Kavitation aufgrund der begleitenden sekundären Mikrojet- und Hitzeentwicklung für einen unbeabsichtigten Gewebeschaden außerhalb des Zielobjekts in Reichweite der Schockwelle verantwortlich sein. Insbesondere bei der endoskopischen intrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ISWL) besitzt dies einen klinisch relevanten Stellenwert (192).

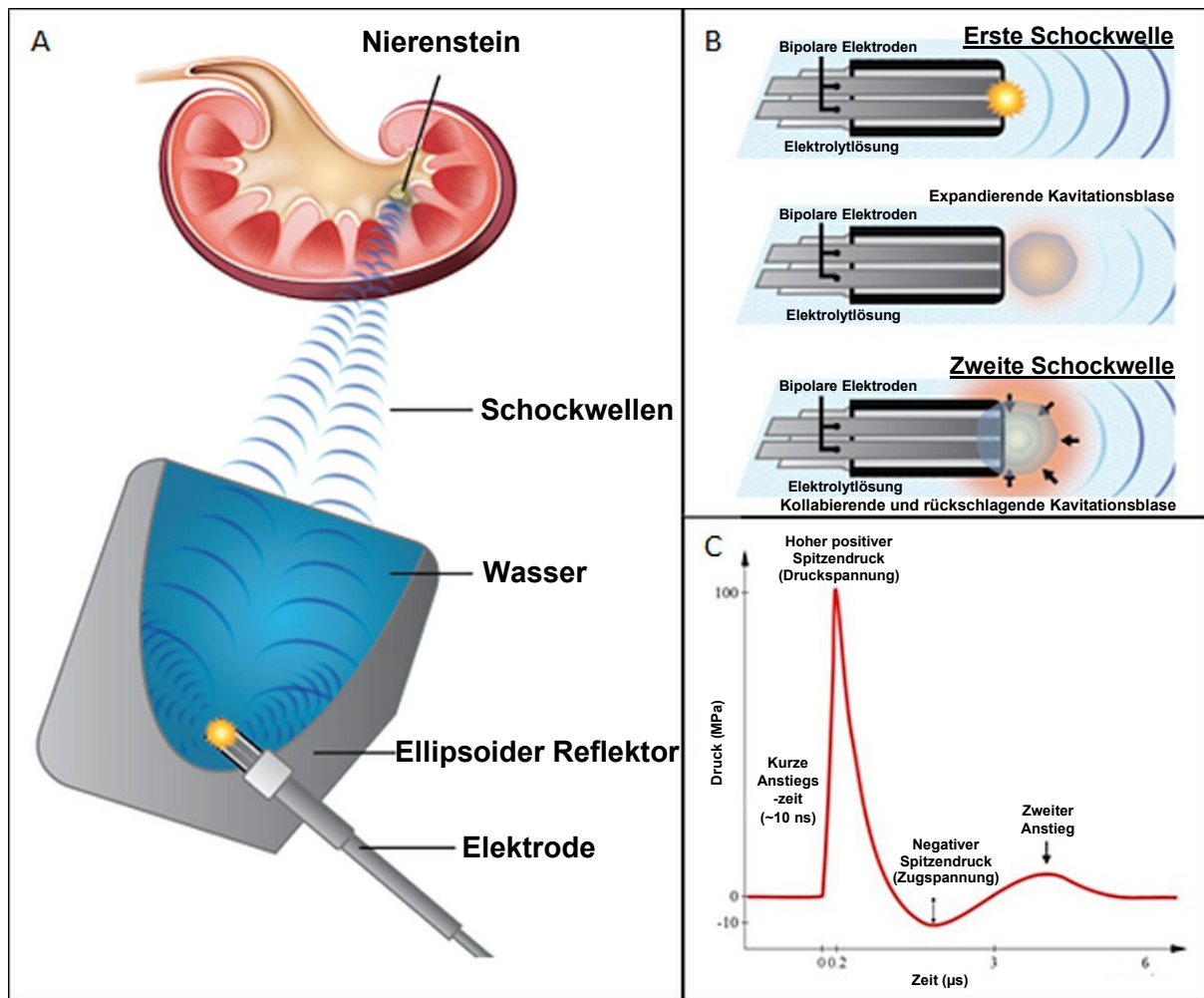


Abbildung 14 Prinzip der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie, mit Erlaubnis übersetzt aus den Supplementals von (192) (A) Die von außen generierten Stoß- bzw. Schokwellen zeigen ein biphasisches Druckverhalten am Zielobjekt, dem Nierenstein. (B) Zunächst wird durch die schlagartig expandierende Kavitationsblase eine erste Schokwelle mit fast instantanem max. Spitzendruckaufbau am Auftreffpunkt erzeugt (C). Im weiteren Verlauf wird eine zweite Schokwelle nach dem Kollabieren der gleichen Blase erzeugt. Dazwischen generiert der prolongierte Vorgang des Kollabierens eine negative Zugwirkung auf die bereits durch die erste Schokwelle getroffene Struktur.

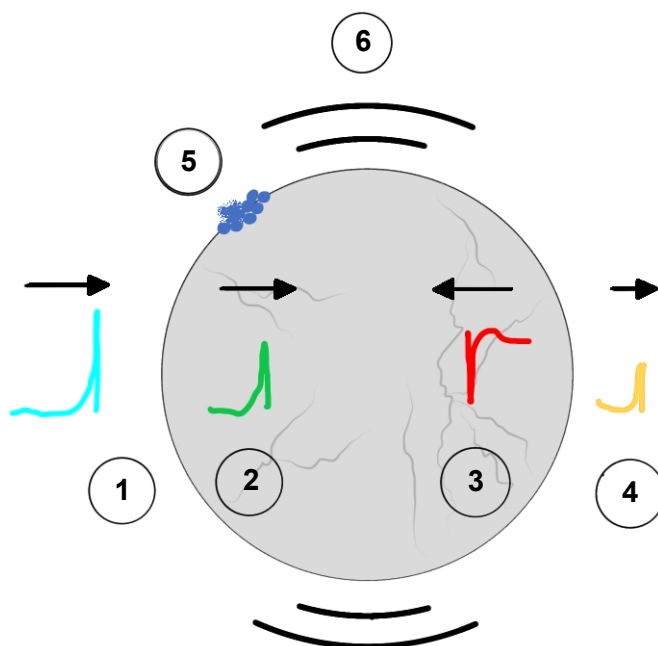


Abbildung 15 Wirkungsweise der Schokwelle auf einen Nierenstein, eigene Darstellung nach (192). Eintreffen der ersten Schokwelle mit Druckwelle (1) auf den Nierenstein (graue Kugel) mit Induktion von strukturellen Rissen durch Scherspannung (2). Durch Reflexion an der gegenüberliegenden Kugeloberfläche entsteht eine rückwärts gerichtete Welle mit negativer Amplitude und Zugspannung auf die Kugel mit weiterer Rissbildung (3). Wellenüberlagerung kann zu lokalen Wirkungsverstärkungen führen (2 und 3). Negativer Spitzendruck und Zugspannung führen zu Bläschenbildung in der umgebenden Flüssigkeit und Hochgeschwindigkeits-Mikrojets mit Hitze- und weiterer Rissbildung (5). Die Schokwellen werden im Stein beschleunigt im Vergleich zu den um den Stein herumlaufenden Anteilen durch akustische Impedanzunterschiede, was in einem Quetsch-Riss-Mechanismus mündet (6). Die Amplitude der Schokwelle verringert sich mit der zurückgelegten Distanz (1 → 4). Impulsrepetition vergrößert die Anzahl und Ausmaß der Risse.

Die notwendige Miniaturisierung der EHL-Technik für die Anwendung im Bereich der Koronarien wurde im bis dato einzigen kommerziell verfügbaren, 2015 erstmalig eingesetzten Shockwave® C2-Katheter (169) der Firma Shockwave Medical (Santa Clara, CA) realisiert. Der genaue Aufbau dieses im inflatierten Zustand flüssigkeitsgefüllten semi-complianten Katheters wird im Kapitel "Material und Methoden" detailliert beschrieben. Durch gezielte technische Maßnahmen an dessen Geräteaufbau ist bei der IVL von den o. g. verschiedenen Spannungsarten im Wesentlichen nur die Druckspannung wirksam. Die bei der ESWL und ISWL zusätzlich wirksame mechanische Zug-, Quetsch-, Splitter- und Superpositionswirkung sowie die indirekte Kavitationsbildung mit Hitzeentwicklung am Wirkort sind dabei durch drei im Kapitel "Material und Methoden" näher erläuterten Schlüsselmodifikationen am Katheter abgeschwächt worden. Die neueste, seit 2023 verfügbare IVL-Kathetergeneration C2+ erlaubt 12 Zyklen pro Katheter mit intervallmäßigem Druckablassen bzw. Deflation um während der Prozedur die Blutversorgung in der abhängigen Peripherie der Koronarien sicherzustellen. Darüber hinaus ist der aktuell verfügbare IVL Ballon relativ sperrig, erlaubt aber den Gebrauch von Führungsverlängerungen und der sog. „buddy wire“-Unterstützungstechnik (191,194).

#### 1.1.3.6.1 Indikationsstellung zur Anwendung von IVL bei kalzifizierten Stenosen

Sattar et al. schlagen folgende Indikationen zur IVL-Anwendung bei verkalkten Stenosen vor (195):

- Stentunterexpansion oder schwere Kalzifizierung in der intravaskulären Bildgebung
- NC-Ballonversagen • Hauptstamm-bifurkationsstenose • Chronischer Verschluss
- RA-Versagen oder zur Optimierung der RA-Prozedur

## 1.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit

In der dieser Dissertation zugrundeliegenden prospektiven Doppelarm-Registerstudie werden Patienten-, Läsions- und infrastrukturspezifische Erfolgsprädiktoren zweier fortschrittlicher Präzisionsmethoden der elektromechanischen Plaquemodifikation untersucht und in einen direkten Vergleich gesetzt. Hierbei handelt es sich um die in den Kapiteln 2 und 3 noch weiter ausgeführte IVL und die MB. Im April 2022 wurden anlässlich der 88. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim die im Rahmen dieser Dissertationsarbeit generierten 6-Monatsdaten in einem Vortrag von Dr. Leick vorgestellt (196).

Die Daten sind in einem multizentrischen Studienregister zur Identifizierung von Prädiktoren für eine erfolgreiche Rekanalisation symptomatischer, kalzifizierter Stenosen bzw.

Instant-Restenosen mittels IVL oder der MB erfasst worden. Ein darüber hinausgehendes Ziel stellt die Detektion von möglichen Komplikationen einer IVL sowie Untersuchungen hinsichtlich der 30-Tages- und 6-Monatsmortalität dar. Die schweren Komplikationen kardialer Genese (MACE) sind wie folgt definiert: Nicht-ST-Hebungsinfarkt (197), ST-Hebungsinfarkt (197), erneute Zielgefäßintervention während des Nachsorgezeitraums bzw. follow-up's und kardialer Tod. Das Design dieser Studie wird in Kapitel 3 ausführlich dargelegt.

Im nächsten Kapitel wird zunächst die aktuelle Literatur- und Studienlage zusammengefasst und hieraus eine Fragestellung generiert werden. Hierbei liegt der Fokus auf den allgemein raren Studiendaten und spärlichen Erkenntnislage in Bezug auf die IVL, verglichen mit länger etablierten Verfahren wie der ebenfalls untersuchten klassischen MB Angioplastie. Der Fall eines Redizivs einer Koronarstenose, genauer die ISR und die Anwendung der IVL in diesem Fall, sind zudem Gegenstand besonderer Betrachtung dieser Dissertationsarbeit und sollen zum Erkenntnisgewinn in diesem Bereich beitragen. Sie ist die weltweit erste direkte Vergleichsstudie zwischen dem Einsatz der MB und der IVL

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Literaturrecherche

Zur Erfassung und Analyse des aktuellen Forschungsstandes unter der letztlich daraus generierten Fragestellung dieser Dissertation wurden sowohl englisch- und deutschsprachige Lehrbücher der Koronardiagnostik und -intervention verwendet als auch eine umfassende Suche in medizinischen Datenbanken, hier vornehmlich die dominierende, web-basierte **PubMed** Datenbank (Medline) mit den Stichworten „*optical coherence tomography, intravascular ultrasound, intravascular lithotripsy, lithoplasty, coronary lithoplasty, shockwave balloon, calcified coronary stenoses, underexpanded coronary stent, conventional balloon angioplasty, high-speed rotational atherectomy, complex calcified coronary lesions, cutting balloon, scoring balloon, modified balloon angioplasty*“ bis Dezember 2023 vorgenommen und kontextbezogen aufgearbeitet und einer kritischen Bewertung unterzogen. Zusammenfassend wird im Folgenden die Präsenz von Gefäßkalk bei Koronarstenosen während der Herzkatheteruntersuchung mit ihren Auswirkungen auf die Durchführung von Koronarinterventionen mit Schwerpunkt auf der studententechnisch noch nicht mit der MB vergleichbar breit untersuchten IVL anhand der Literaturrecherche beleuchtet.

### 2.2 Literaturanalyse

In der Behandlung moderat bis schwer verkalkter Stenosen kann es erforderlich sein alternative, vom gewohnten Standard abweichende Interventionsstrategien zum Einsatz kommen zu lassen. In der Machbarkeitsstudie Disrupt CAD I konnte in solchen Fällen der

Nutzen und die Anwendbarkeit der IVL nachgewiesen werden (198). Die Autoren konnten bei insgesamt 60 Patienten eine Erfolgsrate von 98 % aufweisen mit einer MACE-Rate von 5 %, die grob orientierend in dem Bereich der anderen Modifikationsverfahren angesiedelt werden kann (165). Die 30-Tagesüberlebensrate betrug 100 %. Folgestudien bestätigten die Ergebnisse (161,199). Ali et al. zeigten, dass die in 43 % der Fälle registrierten, teils mehrfachen Kalkbrüche in Koronarplaques umso häufiger auftreten, je stärker die Kalzifizierung des Plaques bereits vorangeschritten ist. Es zeigte sich ein mittlerer Lumengewinn von 2,1 mm<sup>2</sup>, vgl. Abbildung 18, direkt nach IVL-Anwendung mit einer minimalen Stentfläche, welche als Querschnittsfläche mit der geringsten Fläche entlang der gesamten Stentausdehnung definiert ist, von 5,94 mm<sup>2</sup> (161). Die zusammengelegten bzw. gepoolten Daten der Disrupt CAD Studien wiesen als primären Endpunkt in Bezug auf Anwendungssicherheit eine 30-Tage MACE Rate von 7,3 % auf (7). Diese war primär durch die Rate an sog. Nicht-Q-Zacken-Herzinfarkten (5,7 %) getrieben. Der primäre Endpunkt in Bezug auf die Wirksamkeit bzw. Prozedurerfolg, definiert als verbliebene Stenose  $\leq$  30 % ohne Auftreten von MACE während des stationären Aufenthaltes, wurde in 92,4 % der Fälle erreicht (7,119). Niedrige Raten flusslimitierender Dissektionen (0,2 %) und Perforationen (0,2 %) gingen mit fehlendem Auftreten von verzögertem Koronarfluss oder thrombotischem Verschluss des Gefäßes am Ende der Prozedur einher (7,119). Den Disrupt CAD Studien fehlen Kontrollgruppen, so dass aus diesen Studien keine direkten Schlussfolgerungen über die Vergleichbarkeit der dort generierten Daten zur Effektivität und Sicherheit mit den Daten anderer Verfahren gezogen werden können (200). Kleine retrospektive indirekte Vergleichsstudien beispielsweise mit der RA wurden in der Folge veröffentlicht und zeigen bei limitierter statistischer Aussagekraft in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit vergleichbare Ergebnisse mit in Teilbereichen statistisch signifikanten Unterschieden beispielsweise in der Röntgendurchleuchtungszeit, die sich bei Anwendung der IVL deutlich kürzer präsentiert (201). Ebenso wird berichtet, dass die von der RA bzw. OA bekannte hohe Anwendererfahrungsabhängigkeit bei der IVL aufgrund der fehlenden Notwendigkeit eines spezifischen Trainings zum Erlernen der technischen Handhabung nicht in diesem Maß bestünde (191,202,203). Zusätzlich ermöglicht die IVL bei Seitastbeteiligung eine gleichzeitige Sicherung des Seitastes durch einen Führungsdraht ohne das Risiko der Drahteinklemmung oder -durchtrennung wie bei der RA oder OA (203–205).

Studiendaten aus dem sog. „real-world-Szenario“, d. h. Daten von Anwendern aus aller Welt ohne restriktive Zulassungsstudienbedingungen, zeichnen ein ähnliches Bild bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit der IVL-Therapie, auch teilweise über Nachbeobachtungszeiträume in der Größenordnung von einem Jahr hinweg (206–209). Diese meist retrospektiv erworbenen Studiendaten sind in ihrer statistischen Aussagekraft limitiert, enthalten auf der anderen Seite jedoch auch Daten über Patienten mit perakuten

Krankheitsverläufen und komplexen Grunderkrankungen, die in den Machbarkeitsstudien der Hersteller meist ausgeschlossen werden. Kürzlich wurden Registervergleichsdaten für Patienten mit und ohne akuten Myokardinfarkt veröffentlicht, die bei leicht verminderten Prozedurerfolgsraten eine hohe Sicherheit der IVL-Anwendung bei akutem Myokardinfarkt zeigen (210). In der Disrupt CAD III-Studie konnte gezeigt werden, dass die Größe der minimalen Stentfläche die Auftretenswahrscheinlichkeit von MACE im 30-Tage follow-up bestimmt und die IVL auch im 1-Jahres-follow-up zu akzeptablen, niedrigen MACE-Raten mit 13,8 %, davon kardialer Tod in 1,1 %, Myokardinfarkt in 10,5 % und Zielgefäßrevaskularisation in 6,0 % der Fälle mit entsprechenden Überschneidungen, führt (203). Bestätigt wird die Flächenvergrößerung nach Anwendung von IVL auch in den real-world-Daten (211). Interessanterweise ist diese Fläche unabhängig vom Vorliegen von Kalkfrakturen im OCT nach IVL, siehe Abbildung 17 (192,212). Die Diskrepanz zwischen der Unabhängigkeit des bildgeberischen Nachweises einer Kalkfraktur und den dennoch optimierten Indices der Stentimplantation könnte durch Frakturen außerhalb des Sichtfeldes der intravaskulären Bildgebung oder Mikrofrakturen unterhalb des Auflösungsvermögens des aktuellen Technologiestandes der OCT bedingt sein (192,213,214).

Einzelne Fallberichte beschreiben die Anwendbarkeit der IVL in der Behandlung von kalzifizierten ISR (215,216). Studien über den individuellen „off-label“ Einsatz der IVL in diesem Bereich sind vor kurzem erschienen und belegen die Sicherheit und Effektivität (116,217,218). Bildgebende intravaskuläre Verfahren können die der ISR zugrundeliegende sog. Neoatherosklerose, d. h. Plaquebildung in bereits intervenierten Gefäßen, visualisieren und Faktoren aufdecken, die mit einer Stentunterexpansion, dem Risiko periprozeduraler Komplikationen und dem damit verbundenen negativen klinischen Outcome für den Patienten assoziiert sind (87). Dazu zählen Kalkdepots in der Gefäßwand mit einem maximalen Winkel von mehr als 180°, einer maximalen Dicke von mehr als 0,5 mm und einer Länge von mehr als 5 mm (8,219). Der bis maximal 360° reichende Kalkwinkel beschreibt den Winkelausschnitt, den der Kalk im Querschnitt in der Gefäßwand einnimmt, vgl. Abbildung 16.

Insbesondere bei moderater bis schwerer Koronarkalklast steigen die Raten an Langzeitkomplikationen in der Behandlung kalzifizierter Koronarläsionen an und das Auftreten eines Herzinfarktes innerhalb eines Jahres nach Koronarintervention wird begünstigt (220). Die Analyse gepoolter Daten aus der HORIZONS-AMI und der ACUITY Studien ergab in der 1-Jahres-Nachbeobachtung ein 62 % höheres Risiko für Stentthrombosen und 44 % höheres Risiko für eine erneute Notwendigkeit zur Zielgefäßrevaskularisation (TVR) (186,220). Aus den Daten der ACUITY-Studie lässt sich im Falle eines akuten Koronarsyndroms auch eine erhöhte Rate an Blutungen im Zusammenhang mit Gefäßkalk nachweisen (221,222). Eine weniger als moderate, also nur geringe Ausprägung der Kalklast ist bezogen auf das Auftreten von MACE bei gleich welcher Therapieform auch weniger riskant (144,223).

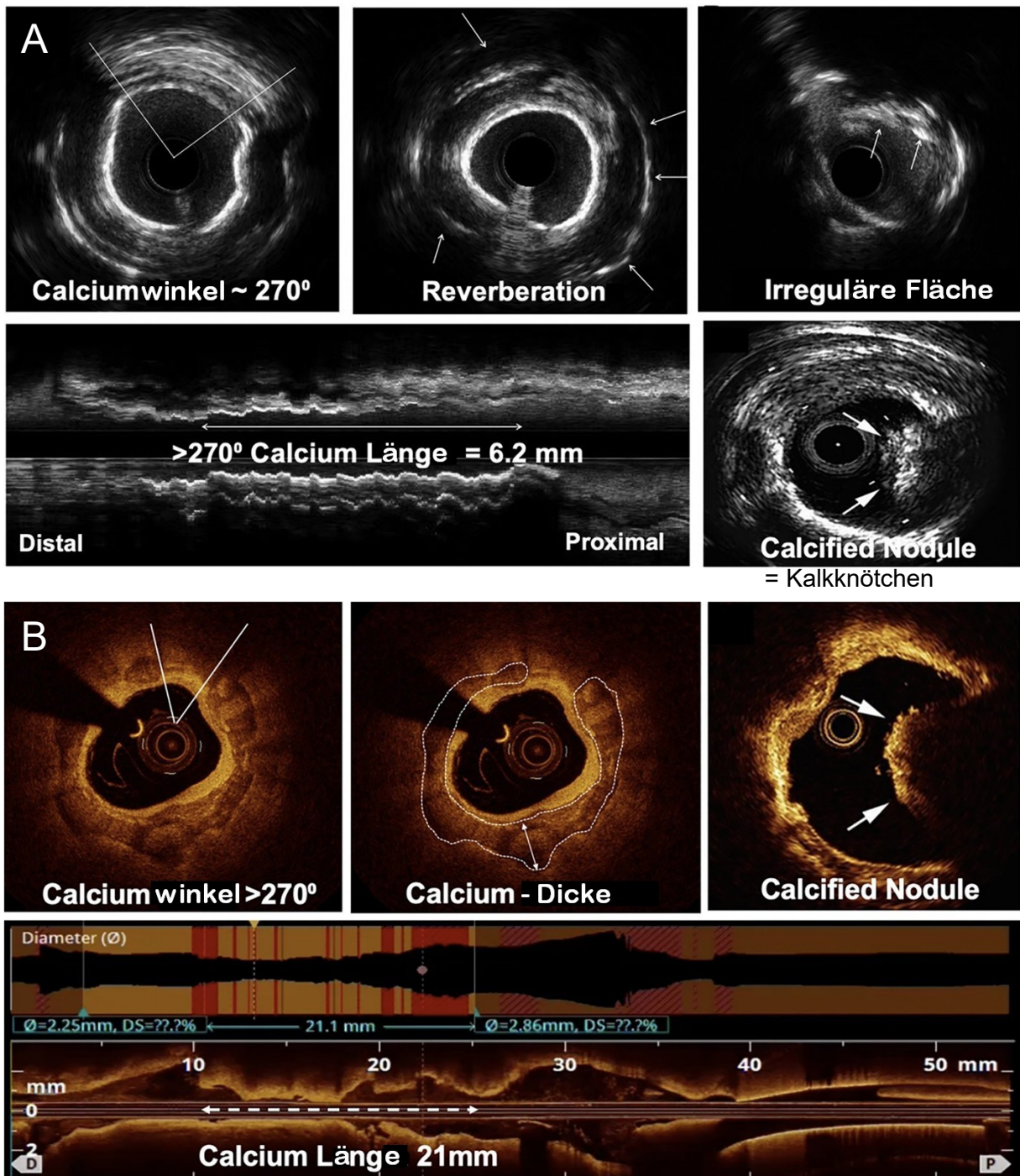


Abbildung 16 Vergleich IVUS und OCT in der Kalkdarstellung mit den entsprechenden Parametern, aus (187), adaptiert (übereinandergestellt und übersetzt) gemäß CC BY-NC 4.0 DEED (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Die Aufnahmen werden über einen Katheter aus dem Gefäßlumen heraus aufgenommen. Bildlich kann man sich einen Tunnel von innen vorstellen. In den Querschnittsbildern schaut man demnach von innen auf einen kurzen beleuchteten Teil des Tunnels. In den Längsschnittbildern blickt man seitlich von außen auf die gesamte Länge einer in der Mitte aufgeschnittenen Tunnelschicht. A: Oben links ist der Kalziumwinkel, bestimmt durch den hellweißen U-förmigen Schallreflex im IVUS. Die Kalziumlänge ist im Bild darunter in einer Längsschnittaufnahme im IVUS dargestellt. Die eindimensionalen Projektionsaufnahmen werden von links nach rechts aneinandergereiht anhand des zeitlichen Rückzugs des IVUS-Katheters von distal nach proximal im Gefäßverlauf. In diesem Beispiel ist über die gesamte Länge ein Kalziumwinkel  $> 270^\circ$  aufgezeichnet. Ebenso kann man die Einengung des Gefäßdurchmessers durch den verringerten Abstand beider gegenüberliegender Gefäßwandsignale ablesen. B: Beide Parametermessungen werden für den OCT in den unteren beiden Bildreihen dargestellt. Zusätzlich wird die Dicke der von einer weißen Linie im mittleren Bild der oberen Reihe umrandeten Kalziumschicht über den eingezeichneten Doppelpfeil bestimmt. Zudem sind Kalkknötchen sowohl in IVUS, als auch im OCT mit Pfeilen in den Bildern rechts abgebildet.

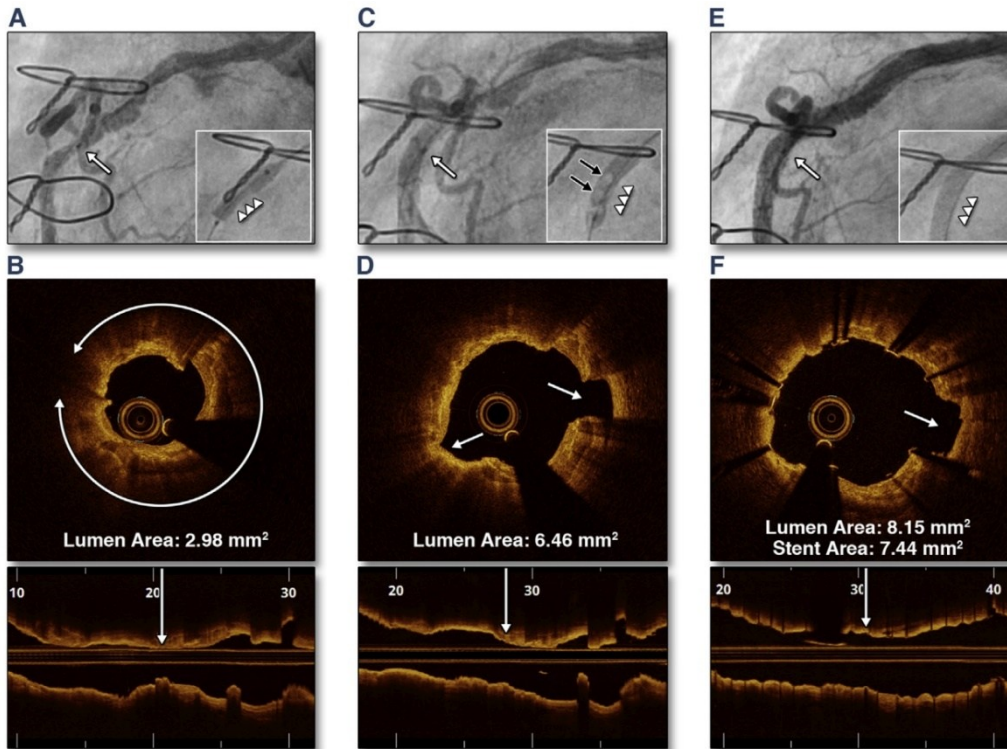


Abbildung 17 Kalziumfrakturierung durch IVL mit individueller Genehmigung von Elsevier zur Verwendung via Onlinedienstleister Copyright Clearance Center „ccc-rightslink“ aus (161), (A) Angiographische Darstellung einer Stenose der medialen RCA, undilatierbar durch Standard-Hochdruckballonangioplastie (Pfeilspitzen). (B) OCT Querschnitt (oben) und longitudinale (unten) Bilder vor IVL und koregistriert zur OCT Linse (Pfeil in A) zeigen schwere beinahe-zirkumferentielle Kalzifizierung (kreisförmiger langer Pfeil mit zwei Spitzen) in der Umgebung der Stenose. (C) Angiographische Darstellung der Verbesserung der Lumenverhältnisse in der Umgebung der Stenose nach Lithoplastie (vergrößerter Ausschnitt; Kavitationsblasen generiert durch Lithoplastie [schwarze Pfeile]). (D) wie (B) aufgenommen post-IVL zeigt multiple Kalkfrakturen und einen großen akuten Lumengewinn. (E) Die angiographische Darstellung zeigt eine komplette Stentexpansion mit einem semicompliant Stent-Ballon (Ausschnitt) ohne Notwendigkeit der Anwendung eines noncompliant Hochdruckballons. (F) wie in (D) aufgenommen post-stenting zeigt eine weitere Frakturverschiebung (Pfeil) mit zusätzlichem Lumengewinn (5.17 mm<sup>2</sup>), resultierend in voller Stentexpansion und minimaler Malapposition. Area = engl. für Fläche.

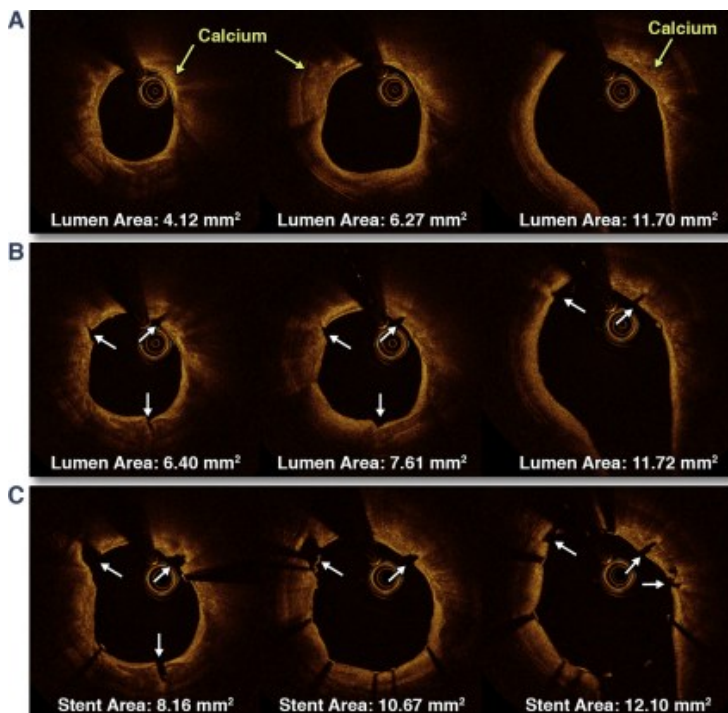


Abbildung 18 OCT Lumengewinn aus (161), Genehmigung wie in Abbildung 17.

(A) OCT Querschnittaufnahmen vor IVL in 3 verschiedenen Segmenten einer kalzifizierten Läsion mit unterschiedlichem Ausgangslumen bzw. -fläche.

(B) Post-IVL ereigneten sich multiple Frakturen in den gleichen Sequenzen (Pfeile), mit einem Gesamtgewinn an Lumenfläche über alle Sequenzen mit unterschiedlichen prozentualen Anteilen.

(C) Nach Implantation von drug-eluting Stents wurden die Frakturen tiefer dargestellt (Pfeile), mit weiterem Lumengewinn, resultierend in der bevorzugten homogeneren und größeren Stentexpansion und -apposition.

Des Weiteren sind in der Literatur sog. "shocktopics", d. h. zusätzliche elektrische EKG-Signale in der Form, wie sie sonst von gewöhnlichen Schrittmacherspikes bekannt sind, beschrieben worden. Diese sind sowohl als einzelne Kammerextraschläge, als auch als asynchrone externe Stimulation des Herzens über mehr als 2 Schläge definiert. Sie treten in bis zu 77.8 % der Fälle in den Sekunden während der Impulsabgabe auf (224). Patienten mit einer Herzfrequenz von < 65 Schlägen pro Minute während der Abgabe haben ein 16-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von shocktopics. Da nach aktueller Studienlage bislang keine klinisch relevanten unerwünschten Ereignisse gemeldet wurden (8) und bestätigend hierzu auch in der hier zugrundeliegenden Studie keine relevanten Schrittmacherfehlfunktionen auftraten, wurde auf die Registrierung dieser Effekte von vornherein verzichtet. Nichtsdestotrotz ist ein wachsames Auge auf das EKG und die Pulskonturänderungen während der IVL-Anwendung ratsam. Der resultierende VOO-Pacing-Modus ist theoretisch proarrhythmogen (potentielles R-auf-T-Phänomen). Es fehlen jedoch ausführliche Daten hierzu in der Literatur bis auf einzelne Fallberichte über beispielsweise eine sog. mechanoelektrische Kopplung der akustischen Druckwellen mit den dehnungsaktivierten Ionenkanälen der Zellen der Reizleitungssystems der Herzens (192). Ebenso gibt es Berichte über das Auslösen supraventrikulärer Arrhythmien sowie paroxysmale Vorhofflimmern während der IVL-Behandlung in der rechten Koronararterie bei hierfür prädisponierten Patienten (224–226).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in den oben aufgeführten Disrupt CAD Zulassungsstudien die Anwendungssicherheit und der ausreichend hohe prozedurale Erfolg der IVL wissenschaftlich belegt wurde. Insgesamt fehlen jedoch systematische Daten über den Behandlungserfolg und das Langzeitüberleben der Patienten im direkten Vergleich der IVL gegen die verschiedenen anderen Verfahren der Plaquemodifikation, sowohl einzeln angewandt, als auch zunehmend mehr in Kombination als hintereinandergeschaltete Verfahren (186). Diese Datenlücke ist Gegenstand einer Reihe von aktuellen Reviews und Metaanalysen zur Plaquemodifikation im Allgemeinen und auch einer Analyse des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur IVL-Anwendung bei kalifizierten Koronarstenosen (118,124,169,192,203,227–236). Sie wird stetig kleiner, beispielsweise mit Studien über den Vergleich der IVL versus non-compliant-Ballons bzw. Hochdruckballons (237), die Kombination RA und MB (238), die Kombination IVL nach RA (239), oder über den Vergleich zwischen IVL und RA, der randomisiert-doppelarmigen ROTA.shock-Studie von 2023 (240). Ebenso werden auch „Real-world“-Vergleichsstudien durchgeführt wie zum Beispiel eine retrospektive Studie über RA versus IVL in einer Population in Asien (241). In der 2023 veröffentlichten prospektiven, randomisiert-kontrollierten EXIT-Calc-Studie mit jedoch lediglich 40 Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Stentexpansion in der IVL- und der konventionellen Gruppe (242). Im

Vergleich zur RA kann die IVL auch nach erfolgter Stentimplantation angewendet und mit mehr als einem Führungsdraht zur Sicherung weiterer Seitenäste verwendet werden (243). Allerdings stellt die IVL in der Behandlung solch einer ISR, wie bereits erwähnt, einen sog. „off-label use“ dar. In den US-amerikanischen Leitlinien von 2021 hat die IVL zusammen mit den anderen Modifikationsverfahren außer der RA bei schwer kalzifizierten Läsionen aktuell wegen fehlender randomisierter Studiendaten den schwachen Empfehlungsgrad IIbB, der in Einzelsituationen einen Einsatz vernünftig erscheinen lassen könnte bzw. die Notwendigkeit weiterer Datenerhebungen für eine Höherstufung erforderlich macht (244). Die RA besitzt den Empfehlungsgrad IIaB, der einen Einsatz primär sinnvoll erscheinen lässt (118,244). In einer 2019 veröffentlichten Studie über die Modified-Balloon-Angioplastie ergeben sich Hinweise, dass der CB möglicherweise in seiner Effektivität dem SB gegenüber überlegen ist (245). Ebenso liefert eine kürzlich erschienene Metaanalyse in einer Subgruppenanalyse Hinweise für eine Risikoreduktion des CB bei der Läsionsvorbereitung kalzifizierter Stenosen in Bezug auf das Auftreten von MACE, maßgeblich bestimmt durch eine geringere Notwendigkeit wiederholter Revaskularisationen an der Zielläsion (179). Eine Reihe älterer kleinerer Studien und mittelgroßer randomisierter Studien haben zusammen mit der PREPARE-CALC-Studie die MB als sichere und akzeptable alternative Strategie insbesondere zur RA herausgearbeitet (175). Eine direkte Vergleichsstudie der IVL mit der MB existiert hierzu bislang jedoch nicht.

Daher war es das Ziel dieser Arbeit, Pilotdaten zu generieren, um hier weitere spezielle Fragestellungen für randomisierte Studien hervorzubringen und zu überprüfen.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Studienprotokoll**

Diese prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie in Form einer sog. „all comer’s“ Registerstudie inkludierte konsekutiv Patienten mit moderat bis schwer kalzifizierter Läsion, die mit MB oder IVL behandelt wurden. Nach Erhalt des Votums der lokalen Ethikkommission (Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, Deutschhausplatz 3, 55116 Mainz, Antragsnummer: 2019-14544) fand das Patientenscreening in zwei Zentren (Herzzentrum Trier und Deutsches Herzzentrum München) zwischen November 2019 und September 2021 statt. Vor dem Einschluss in die Studie erhielt jeder Patient eine ausführliche Aufklärung über das Studiendesign und -protokoll entweder vom Interventionalisten selbst oder dem Autor dieser Dissertation im Rahmen der Aufklärung für elektive Koronarinterventionen oder im Anschluss an eine Notfallkoronarangiographie. Jeder Patient und jede Patientin bestätigte im Sinne des informed consent Konzepts mittels einer schriftlichen Einverständniserklärung die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Im Falle der ISR wurden die Patienten durch den Interventionalisten über den off-label Gebrauch der

verwendeten Systeme informiert. Insgesamt wurden 190 Patienten in die Studie eingeschlossen, siehe Abbildung 19 über das Studiendesign. Die klinischen Daten wurden in pseudonymisierter Form in einer elektronischen Datenbank (Microsoft Excel, Access) durch den Autor dieser Dissertation erfasst, während der Großteil der angiographischen Daten sowie das initiale Studienprotokoll selbst durch Dr. med. Jürgen Leick, Mitglied der Studienprojektleitung, erarbeitet wurden. Die erhobenen Daten wurden in dieser pseudonymisierten Form im Studienzentrum des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Trier sowie des Deutschen Herzzentrums in München bearbeitet und sind nur für die Prüfarzte sowie Studienassistenten als ordnungsgemäß autorisierte Personen einsehbar. Die im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung aus klinischer Indikation angefertigten Bilddaten wurden gemäß den gesetzlichen Vorgaben der Röntgenverordnung archiviert. Die vom Patienten und dem aufklärenden Arzt unterschriebene Aufklärung verbleibt in dem hierfür angelegten Studienordner in den beteiligten Zentren. Alle diese Personen wurden entweder zur Einhaltung der strengsten Vertraulichkeit beim Umgang der erhobenen Daten verpflichtet oder sind durch ihre berufliche Schweigepflicht gebunden. Die erfassten Daten wurden durch Prüfarzte analysiert und als Bestandteil wissenschaftlicher Veröffentlichungen (246,247) genutzt. Die Daten werden für eine Dauer von mindestens 15 Jahren gespeichert. Der Patient hat zu jeder Zeit das Recht auf Datenlöschung. Die Pseudonymisierung erfolgte durch die Kombination aus der im klinischen Informationssystem generierten Patienten-ID (PID) und den letzten vier Ziffern der fortlaufenden Herzkatheter-Nummer. Der Pseudonymisierungsschlüssel wird im Studienzentrum des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Trier aufbewahrt. Als Beispiel würde hier der Patient Manfred Mustermann mit der PID 1234567 und der Herzkatheternummer 12-3456 das Pseudonym 12345673456 erhalten haben. Die Patientenselektion resultierte aus den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien, anhand derer Patienten mit einer geplanten oder notfallmäßigen Koronarintervention im Vorfeld oder entsprechend im Nachgang ausgewählt bzw. aussortiert und im positiven Fall anschließend über eine Teilnahme an der Studie aufgeklärt wurden:

### 3.1.1 Einschlusskriterien

- Alle Patienten mit einer kalzifizierten symptomatischen Stenose definiert als Lumendiameterreduktion  $> 50\%$  mit nicht-invasivem oder invasivem Ischämienachweis entsprechend den Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation und einer Behandlung mit IVL oder MB zur Plaquemodifikation (32)

### 3.1.2 Ausschlusskriterien

- Fehlende Zustimmung des Patienten
- Nicht signifikante und asymptomatische Stenose
- Erwartete Lebenserwartung  $< 1$  Jahr
- Akutes Nierenversagen
- Nicht einwilligungsfähige Patienten

### 3.2 Studiendesign und Ablauf der Studie

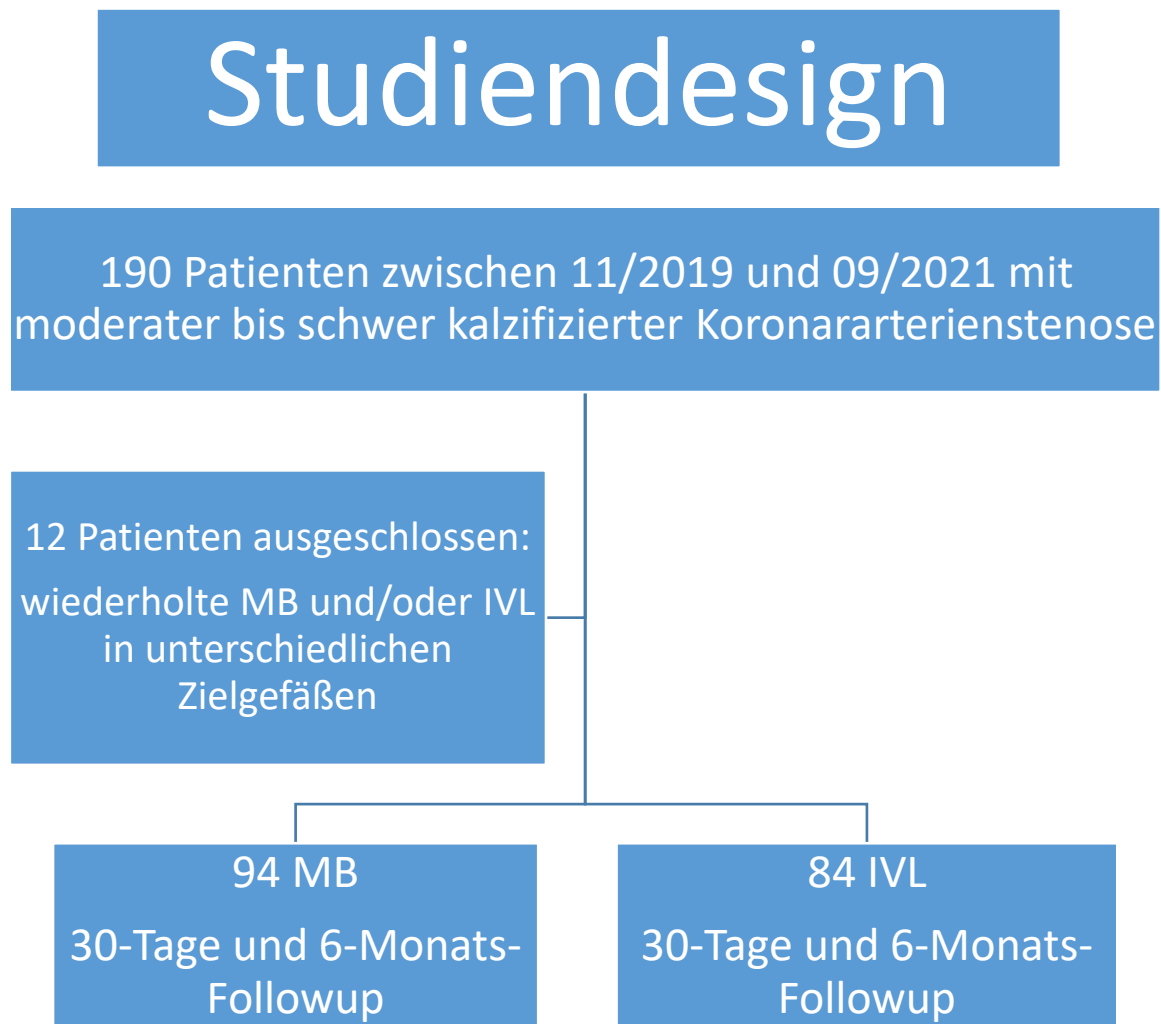


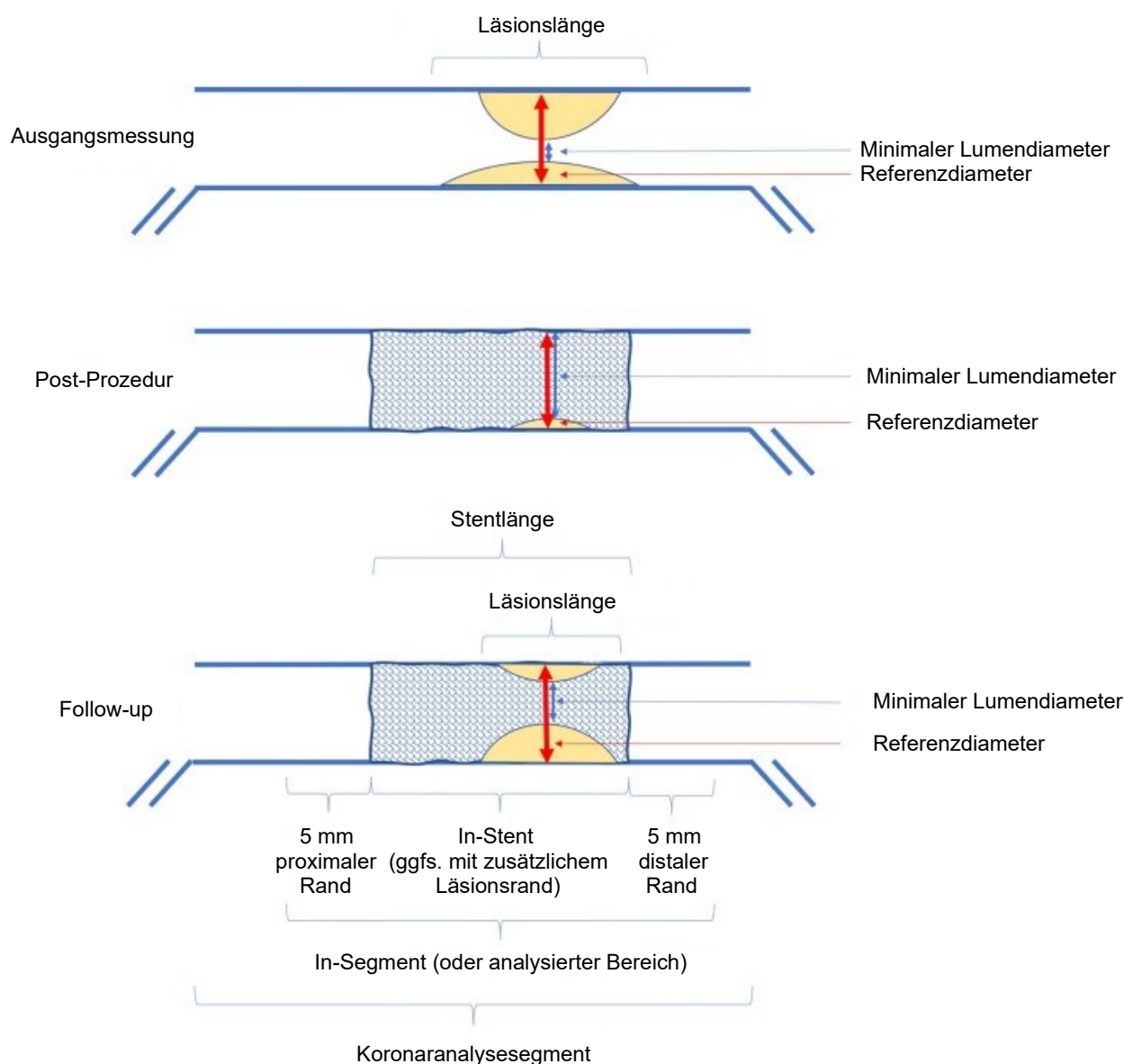
Abbildung 19 Studiendesign, erstmalig vorgestellt in (196), ebenfalls auf Englisch verwendet in (247)

Alle diese 190 Patienten hatten, wie in Abschnitt 3.1.1 dargestellt, eine moderat bis schwer kalzifizierte de novo Stenose oder Instent-Restenose mit mehr als 50 % Diametereinengung sowie Angina pectoris Beschwerden und/oder eine positive nicht-invasive Ischämiediagnostik, d. h. ein pathologisches Belastungs-EKG, Stressechokardiographie, Kardio-CT, -MRT oder Myokardszintigraphie. 12 Patienten wurden ausgeschlossen aufgrund einer simultanen oder seriell angewandten MB- und/oder IVL-Therapie in verschiedenen Zielgefäßen. Dadurch können die follow-up Resultate einer Therapieform bzw. einer spezifischen Läsion zugeordnet werden und damit die Validität der Daten aufrechterhalten werden. Koronarangiographie und -intervention wurden von interventionell ausgebildeten Kardiologen (248) nach den aktuellen Standards durchgeführt (32). Patienten, bei denen eine Plaquemodifikation mittels eines CB oder SB vorgenommen wurde, wurden der MB-Gruppe (n=94) zugeordnet. Wir verwendeten den WOLVERINE™ Cutting Balloon™ der Firma Boston Scientific für den CB und den NSE Alpha™ der Firma Braun als SB. Die übrigen Patienten waren der IVL-Gruppe (n=84) zuzuordnen. Die Ballonwahl oblag der freien Entscheidung des

interventionellen Kardiologen. Wir verwendeten für die IVL das Ballon-basierte Shockwave® C2 (Shockwave Medical Inc.) System. Es wurde gemäß den Instruktionen des Herstellers unmittelbar vor Gebrauch vorbereitet. Wie empfohlen wurde bei der Größenauswahl des Katheters ein 1:1-Verhältnis von IVL-Ballon- und geplantem Stentdurchmesser gewählt. Im Falle der Unpassierbarkeit der Engstelle durch den MB- oder IVL-Ballon wurde eine Vordilatation durchgeführt, entweder mit einem sog. semi-compliant oder non-compliant Ballon. In ähnlicher Weise wurden dem durchführenden Kardiologen Entscheidungen zur Verwendung verschiedener interventioneller Maßnahmen freigestellt. Hierzu zählten z. B. in einigen Fällen von In-stent-Restenose das Stenting mit drug-eluting stent (DES) versus Dilatation mit einem medikamentenbeschichteten sog. drug-eluting balloon (DEB) ohne Stent ebenso wie die Nachdilatation nach MB- oder IVL-Behandlung. Die Prozedurdauer wurde definiert als der Zeitraum der ersten erfolgreichen Passage der Stenose mit dem Interventionsdraht bis zum Schleusenzug, also dem Entfernen sämtlicher Zugänge am Körper.

Um die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können wurde die Kalzifizierung der Läsionen angiographisch als moderat oder schwer kategorisiert bzw. klassifiziert (249). Moderate Kalzifizierung wurde definiert als Röntgenopazität bzw. Verschattung, die vor der Kontrastmittelanfärbung, jedoch nur während des laufenden Herzzyklus, in Erscheinung tritt. Schwere Kalzifikation wurde definiert als Verschattung vor Kontrastmittelinjektion, ohne dass ein Schlagen des Herzens zur Sichtbarmachung notwendig ist (143,249,250). Konzentrisch bedeutet in diesem Zusammenhang ein Kalkwinkel von größer 180°, exzentrisch entsprechend weniger. Angiographische Beispiele sind in Abbildung 22 gezeigt. Zur räumlich genaueren Darstellung des Kalks stand die zusätzliche Verwendung von einerseits IVUS oder OCT als Echtzeitbildgebung der Koronargefäße zur Disposition des Kardiologen. Bezüglich der in Einzelfällen durchgeführten OCT galt eine standardisierte Flussrate von 3-4 ml/s und insgesamt 12-14 ml Kontrastmittelapplikation pro pullback (bis zu 25mm/s, Framerate 100/s, maximale Scanlänge 75mm). Die Auswertung der anonymisierten Daten erfolgte mittels der per Gerätespezifikation ausgewiesenen Software. Die Kalibrierung erfolgte segmentweise. Anschließend wurde die Auswertung durch den interventionellen Kardiologen durchgeführt. Die Analyse beinhaltete die Morphologie der Stenose sowie im Fall einer In-stent-Restenose die Analyse des zuvor implantierten Stents (Länge, Diameter, Malapposition, Stentfraktur). Im Anschluss an die IVL oder MB-Anwendung wurde fakultativ erneut eine OCT/IVUS durchgeführt. Diese diente der Dokumentation des Dilatationsergebnisses sowie der Planung der weiteren Interventionsstrategie (DES/DEB Implantation versus davor erneute Vordilatation). Die weitere Interventionsstrategie war dem behandelnden Arzt vorbehalten. Nach erfolgreicher Intervention erfolgte gegebenenfalls eine dritte OCT/IVUS Kontrolle zur Dokumentation des Interventionsergebnisses sowie zur Detektion etwaiger Komplikationen. Diese war fakultativ.

### 3.2.1 Quantitative Koronarangiographie



Stenosendiameter = Minimaler Lumendiameter / Referenzdiameter \* 100

Später Lumenverlust in mm = Post-PCI Minimaler Lumendiameter – Follow-up Minimaler Lumendiameter

Abbildung 20 QCA, modifiziert (ins Deutsche übersetzt) nach (251). Diese Abbildung steht unter der CC BY 4.0 DEED Lizenz (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Untereinandergestellt sind schematisch die Bilddaten für die Ausgangsmessungen des minimalen Lumendiameters und Referenzdiameter im definierten Koronaranalysesegment bei der ersten Koronarangiographie und am Ende der Prozedur sowie unten in einer möglichen zweiten Koronarangiographie im Follow-up.

Alle Herzkatheteruntersuchungen wurden digital aufgezeichnet. Hierzu zählen Ausgangs-, Prozedur- und postprozedurale Angiogramme. Im Anschluss wurde „offline“ eine computergestützte Auswertung der Bilder als sog. quantitative Koronarangiographie, schematisch dargestellt in Abbildung 20, i. d. R. durch Dr. med. Jürgen Leick vorgenommen und von einem bezüglich der Prozedurgruppen verblindeten interventionellen Kardiologen nach aktuellem Methodenstandard evaluiert (251). Die Messungen wurden mittels der gleichen Einzelprojektion des „worst-view“, also des Bildes mit Darstellung der größten Enge

durchgeführt, siehe Abbildung 21 B. Zur Kalibrierung der Bilder wurde die kontrastmittelgefüllte nicht-konische Katheterspitze als Objekt mit vordefinierter Größe verwendet. Danach wurde eine Ausgangsmessung wie in Abbildung 21 A vor Anwendung der MB, IVL oder Vordilatation durchgeführt und am Ende der Prozedur eine erneute Messung wie in Abbildung 21 C.

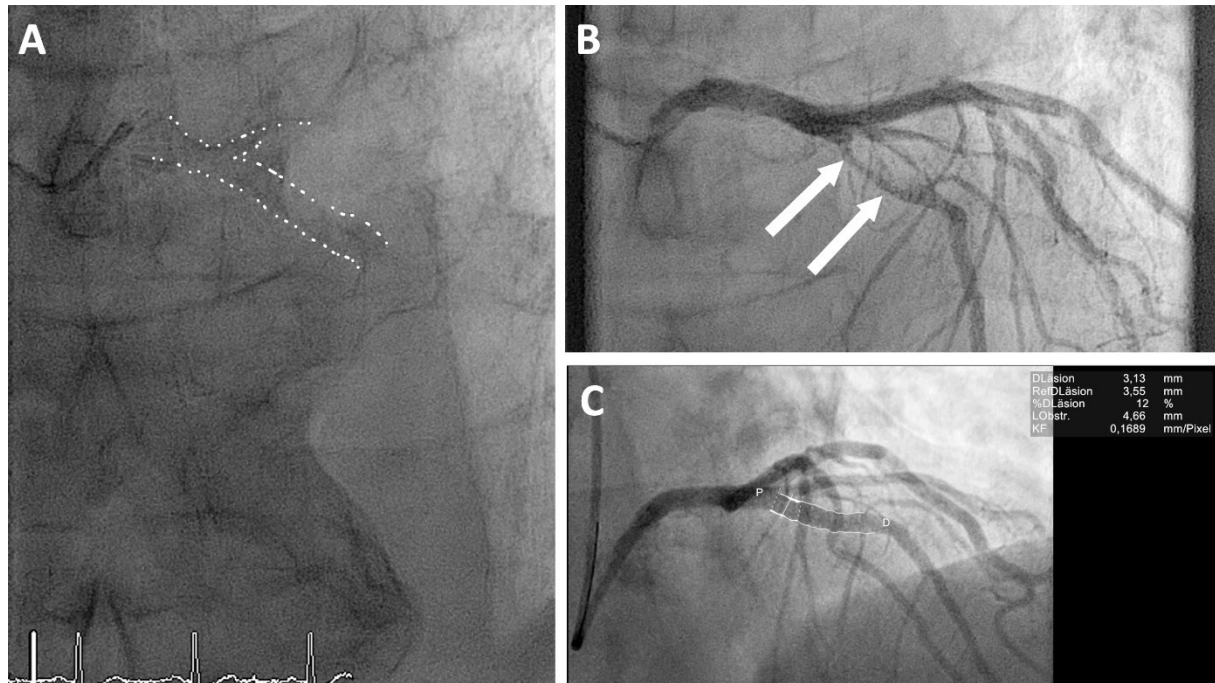


Abbildung 21 A-C QCA aus (196), gezeigt sind Angiographieaufnahmen mit eingezeichneten Messlinien und Kalkdepots.

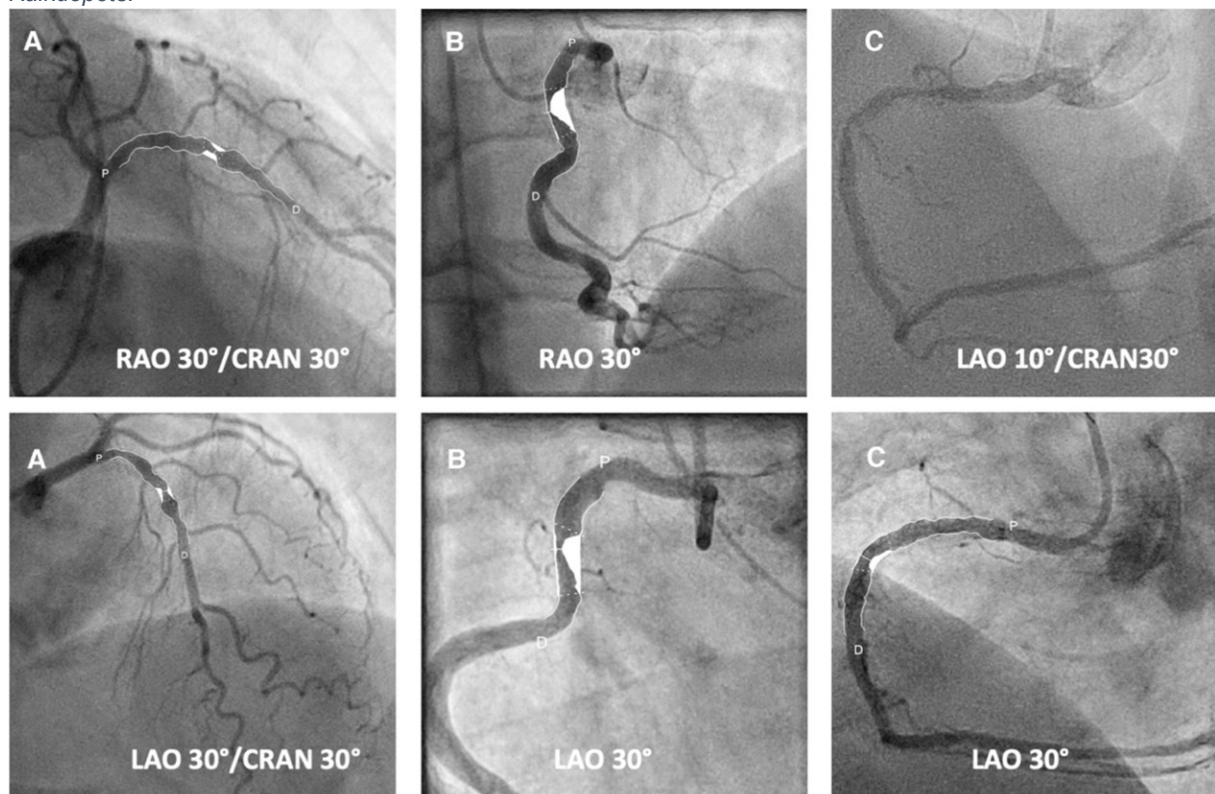


Abbildung 22 Gefäßkalk aus (247), in A Kontrastmittelaufnahme mit schwerem konzentrischem Gefäßkalk in der LAD in 2 rechtwinklig zueinanderstehenden Röntgenaufnahmen (untereinander dargestellt). P = proximal, D = distal. In B ist dem gegenübergestellt in analoger Weise schwerer exzentrischer Gefäßkalk. In C ist schwerer Gefäßkalk in der proximalen rechten Koronararterie dargestellt mit im unteren Bild mittels QCA berechneter 33 % Residualstenose.

Das angiographische Resultat wurde anhand dieses von unabhängiger Hand durchgeführten Verfahrens in Behandlungserfolg (residuale Stenose von weniger als 20 %) versus Behandlungsversagen (residuale Stenose von mehr als 20 %) unterteilt.

### 3.2.2 Nachbeobachtung im Krankenhaus, nach 30 Tagen und 6 Monaten

Die postinterventionelle medikamentöse Plättchenhemmung erfolgte auf der Grundlage der aktuellen Leitlinien (32). Ein klinisches Monitoring während des stationären Aufenthaltes bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse wurde durchgeführt. Das Follow-up wird 30 Tage und 6 Monate nach der Intervention im Rahmen einer persönlichen Visite im Falle der prolongierten oder erneuten Hospitalisierung oder telefonischer Nachbefragung durchgeführt. Diese Visite diene alleine dem Informationsgewinn und Erhebung der Nachbeobachtungsparameter. Wurden jedoch hier Auffälligkeiten erhoben, die eine weitere ambulante oder stationäre Behandlung erforderten, so wurden diese Maßnahmen unabhängig von der Studie eingeleitet. Im Einzelnen wurden folgende Daten erhoben:

- Tod, Myokardinfarkt, erneute Intervention des Zielgefäßes (inklusive Datum)
- Rehospitalisierung in Folge Angina pectoris Symptomatik oder Zeichen der Herzinsuffizienz
- NYHA Einteilung (NYHA = New York Heart Association), Stadium I-IV:  
Stadium I = Symptomlos; Stadium II-III: Belastungsdyspnoe bei schwerer bzw. leichter Belastung; Stadium IV: Ruhedyspnoe
- CCS Einteilung (CCS = Canadian Cardiovascular Society), Klasse 0-4:  
Klasse 0 = Keine Angina pectoris; Klasse 1: AP bei schwerer Belastung; Klasse 2-3: AP bei moderater bzw. leichter körperlicher Belastung bzw. leichte bzw. deutliche Einschränkung der alltäglichen Aktivität; Klasse 4: AP bereits in Ruhe

### 3.2.3 Endpunkte

Der primäre Endpunkt wurde definiert als Strategieerfolg mit erfolgreicher DES/DEB-Anwendung und -Expansion mit weniger als 20 % verbliebener Residualstenose der Zielläsion mit einem sog. TIMI 3 Fluss, wobei TIMI für "Thrombolysis in Myocardial Infarction" steht. Die TIMI Klassifikation mit den Graden 0 bis 3 ist eine seit Jahrzehnten bestehende angiographische Graduierung des Koronarflusses von Stenosen und mit sinkender Mortalität bei höherem Grad assoziiert (252). TIMI 0 bedeutet gar kein Koronarfluss während TIMI III einen unauffälligen Koronarfluss beschreibt. Dieser Fluss wird definitionsgemäß visuell mittels Röntgendurchleuchtungsaufnahmen nach Kontrastmittelinjektion dargestellt und bewertet. Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten

von MACE, d. h. akuter Myokardinfarkt, Zielgefäßrevaskularisation inklusive Zielläsion und Tod aus kardialer Ursache, in der stationären Nachsorge ebenso wie in der 30 Tage und 6 Monate Nachbeobachtung. Diese sind definiert wie von der AHA und der ARC-2 in der vierten Universaldefinition für Koronarinterventions-bedingte Herzinfarkte vorgeschlagen (197).

### 3.2.4 Fallzahlplanung und Statistische Analyse

Anhand der Implantationsdaten aus dem eigenen Zentrum und in Abhängigkeit der Anzahl der teilnehmenden Zentren wurde eine Patientenzahl von mind. 176 Patienten kalkuliert. Die Berechnungen der Stichprobengröße wurden mit dem Programm G\*Power, entwickelt von der Heinrich Heine Universität in Düsseldorf, durchgeführt (253).

Als Ziel galt die Identifikation von Prädiktoren für eine erfolgreiche Rekanalisation von symptomatischen kalzifizierten Stenosen, welche mittels IVL oder CB therapiert wurden. Die Daten wurden aufgrund des Umfangs aus logistischen Gründen primär von einem promovierten Datenspezialist im Herzzentrum der Kerckhoffklinik in Bad Nauheim (254) anhand der zuvor festgelegten Analyseparameter analysiert und spiegeln sich in den zugehörigen Tabellen und Abbildungen wider. Im Rahmen der Dissertationserstellung wurden die Daten vom Autor dieser Dissertation erneut mit dem freien Statistikprogramm EZR Version 1.64 (255), basierend auf der in der Wissenschaft weit verbreiteten, kommerziellen Alternativen ebenbürtigen Open-Source Statistik-Softwareumgebung „R“, analysiert und die Ergebnisse nachgeprüft und verifiziert.

Festgelegt wurde ein alpha-Fehler von 0,05 und eine Power von 0,95. Metrisch skalierte Variablen wurden als Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung) und Mediane mit Quartilen dargestellt. Häufigkeiten wurden als absolute Werte und Prozent angegeben. Das Auftreten von MACE-Ereignissen wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve analysiert. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen. Im Falle einer Normalverteilung erfolgte die Auswertung mittels einseitigem t-Test. Lag keine Normalverteilung vor, so erfolgte die Analyse mittels Wilcoxon-Rang-Test. Hierfür wurde eine Patientenzahl von 176 bzw. 184 kalkuliert. Diskrete Zufallsvariablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test (Exakter Fisher Test für dichotome Variablen oder McNemar-Test für gepaarte Variablen) ausgewertet. Gruppenunterschiede bei kontinuierlichen Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht.

Dieser Ansatz wurde für die Gesamtstudienpopulation und die Subgruppe der ISR verwendet. Für statistische Signifikanz wurde ein p-Wert von 0,05 herangezogen. Die Identifikation von Prädiktoren für eine erfolgreiche Intervention erfolgte mittels univariater Cox-Regressionsanalyse. Prädiktoren mit einem  $P \leq 0,10$  wurden in die multivariate Cox-Regressionsanalyse aufgenommen.

### 3.3 Gerätespezifikationen

#### 3.3.1 MB-Katheter

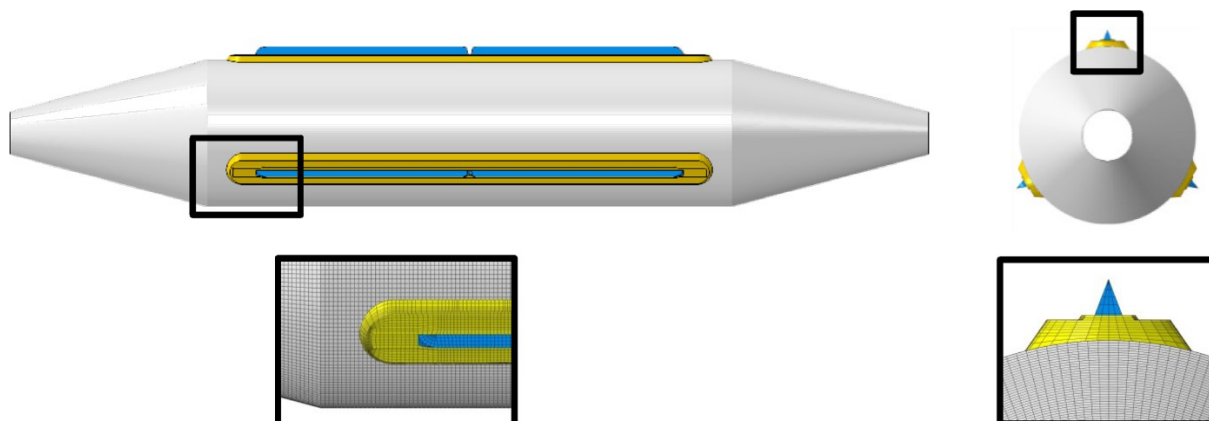


Abbildung 23 Computermodell der wesentlichen Bauteile eines herkömmlichen Cutting Ballons (der tatsächliche Aufbau des in der Studie verwendeten WOLVERINE™ Cutting Balloon™ (Boston Scientific Medical) weicht hiervon ab, das Prinzip bleibt jedoch vergleichbar), 3D-Finite-Elemente-Modell mit schematischem Aufbau und der Anordnung der Klingen aus (181), adaptiert gemäß Creative Commons CC BY 4.0 Deed Lizenz: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

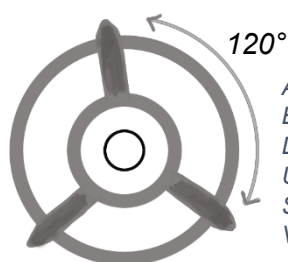


Abbildung 24 Aufbauprinzip eines Scoring Ballons mit 120° Anordnung dreier Scoring Elemente im modellhaften Querschnitt des Innenlebens des Katheters, eigene Darstellung nach (256). Draufsicht von der Spitze des Katheters. Man beachte die Unterschiede in der Verankerung der drei im 120° Winkel zueinander angeordneten Scoring Elemente, die von vorne nach hinten über die gesamte Katheterlänge ziehen, im Vergleich zum Querschnitt des Cutting Ballons in Abbildung 23 oben rechts.

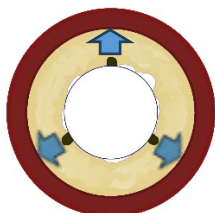


Abbildung 25 Prinzip eines Scoring Ballons mit über blaue Pfeile dargestellter lokaler Kraftübertragung von der Mitte des Gefäßquerschnitts hin zum Rand Richtung Gefäßwand. Diese erfolgt bei der Dilatation des Scoring Ballons punktuell über die drei Scoring Elemente auf den im stenosierten Gefäßquerschnitt gelb eingezeichneten Plaque. Die zugehörigen Druckpunkte sind in 120°-Anordnung zueinander schwarz gekennzeichnet. Eigene Darstellung nach (1).

Der Ablauf der CB-Vordilatation entspricht dem einer regulären Dilatation mit niedrigen nominalen Drücken (bis 12 atm). Der Cutting Ballon ist ein Monorail™ semicompliant Katheter in einer Größe von 2,0 mm – 4,0 mm und ist in 0,25 mm Schritten sowie in einer jeweiligen Länge von 6 mm, 10 mm und 15 mm verfügbar. In äquivalenter Weise wurde der Scoring Ballon NSE Alpha™ der Firma B. Braun verwendet. Er unterscheidet sich durch die Verwendung von Nitinol-Stahl in den sog. Scoring Elementen, die einen leicht differenten Aufbau zum CB aufweist und mittels punktueller Druckapplikation auf den Plaque wirkt, siehe Abbildung 24 und 25, Die Abbildung 23 zeigt die Wirkweise der Dilatationserleichterung des CB mittels lokaler Inzision in die Gefäßwand. Beim NSE Alpha™ stehen jedoch die Katheterdurchmesser von 3,25 und 3,75 mm im Vergleich zum Wolverine™ Katheter nicht zur Verfügung. Ebenso ist Länge des NSE Alpha™ Katheters mit 13 mm alternativlos vorgegeben.

## 3.3.2 IVL-Katheter

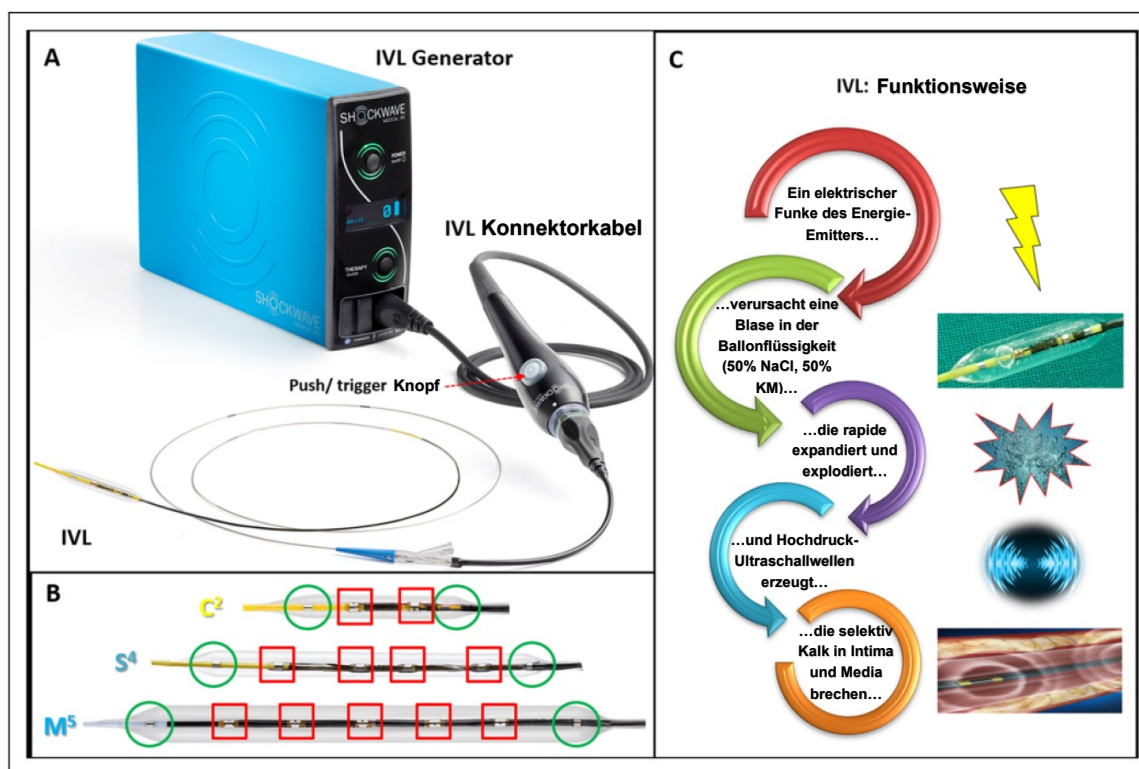
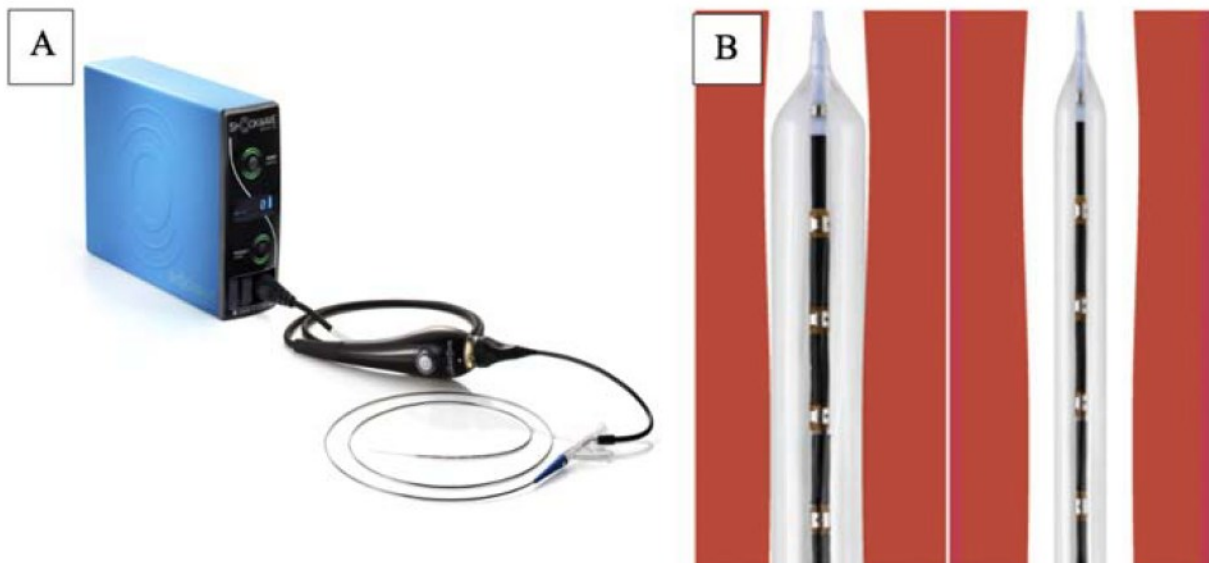


Abbildung 26 IVL Katheter und Prinzip, modifiziert aus (8), gratis reuse im Falle einer Verwendung in einer Doktorarbeit nach dem offiziell verwendeten Onlinedienstleister Copyright Clearance Center „ccc-rightslink“. A: Gerätekomponenten, B: Vergleich der verschiedenen marktverfügbaren IVL-Katheter (nur C2 für Koronarien seit Mai 2017 in Europa zugelassen, seit Februar 2021 in den USA; der S4 Katheter ist seit November 2019 und der M5 seit Juni 2017 in den USA für die Behandlung der pAVK zugelassen) mit grünen Kreisen für die röntgendichten Markierungen und rote Quadrate für die einzelnen Energie-Emitter C: Schaubild der Ultraschallwellenerzeugung

Der Ablauf der IVL erfolgte nach den veröffentlichten Empfehlungen und im Folgenden aufgeführten Beschreibungen des Herstellers (Shockwave Medical GmbH, Siemensstraße 31, 47533 Kleve, Germany) (257): Das dazugehörige System ist aus 3 Komponenten aufgebaut, dem IVL-Generator, dem IVL-Konnektorkabel und zuletzt dem IVL-Katheter, siehe Abbildung 26. Der IVL-Generator ist eine vollständige portable und wiederaufladbare Geräteeinheit in Form einer rechteckigen Box mit den Maßen 28 cm x 15,2 cm x 29,2 cm und einem Gewicht von 6,8 kg, die Impulse mit Spannungsspitzen von bis zu 3000 Volt abgibt und dadurch kleine elektrische Funken mit einer effektiven Frequenz von 1 Impuls pro 1 Sekunde (1 Hz) generiert.

Die maximale Anzahl an direkt aufeinanderfolgend abgegebenen Impulsen definiert einen Zyklus und hängt vom IVL-Kathetertyp ab. Beim C2-Katheter sind es 10 Impulse pro Zyklus mit maximal 8 Zyklen pro verwendetem Einmalkatheter. Der Generator besitzt insgesamt 2 Bedienknöpfe, je einen für das Ein- und Ausschalten des Gerätestroms sowie für die Therapie- bzw. Impulsabgabe. Daneben bietet er einen externen Anschluss für das Konnektorkabel. Das Gerätesetup ist über ein farbkodiertes Interface realisiert, welches die Anzahl an noch verbleibenden Impulsen nach jedem Zyklus anzeigt und die Größe des verwendeten IVL-Katheters. Das IVL-Konnektorkabel ist 1,53 Meter lang mit 2 magnetischen

Polen, einer für den Anschluss an den Generator und einen zum Anschluss an das proximale Ende des Katheters. Auf dem Konnektor befindet sich ein Druckknopf, der die Energieemission auslöst. Es stellt die Verbindung und das Gate bzw. Tor für den elektrischen Energietransfer vom Generator zum Katheter dar. Der IVL-Katheter selbst ist ein Monorail-Ballonkatheter mit einem zentralen Ultraschallemitter. Das System wurde in dieser Dissertationsstudie über einen Standard-Interventionsdraht (0,014") und einen sog. Rapid-exchange Katheter direkt an die Engstelle, der sog. „lesion of interest“, vorgebracht. Ein zuvor absolviertes spezielles Training war nicht erforderlich. Als Interventionskatheter diente i. d. R. ein regulärer 6 oder 7 Fr. (Einheit Fr. = french, umgerechnet 1/3 mm) Katheter. Die IVL-Ballonkatheter sind in einem Durchmesser von 2,5, 3, 3,5 und 4 mm und einer Länge von 12 mm verfügbar. Die IVL-Kathetergröße wurde 1:1 zum Ziel-Gefäßdiameter gewählt (siehe Abbildung 27 B) und üblicherweise mit einem Druck von 4 atm entfaltet, bevor die IVL-Abgabe erfolgte. Die korrekte Größenauswahl ist dabei von grundlegender Bedeutung für den Interventionserfolg (119), da ein Gefäßdurchmesser, der größer als die maximale Shockwave®-Ballongröße von 4 mm ist oder das Vorliegen ausgeprägter Plaqueezentrizität eine geeignete Apposition des IVL Ballons an die Gefäßwand ausschließt und die Wirksamkeit der Therapie begrenzen kann (191).



A: Shockwave® IVL System

B: Optimale Ballongrößenauswahl

Abbildung 27 IVL-Geräte und -Zubehör in A aus (1), Erlaubnis durch Shockwave Medical (St. Clara, CA), in B Darstellung eines 1:1 Durchmessers des IVL-Katheters bei Inflation (linke Bildhälfte) durch korrekte Vorauswahl.

Durch die Verwendung niedriger Dilatationsdrücke im Bereich von 4 atm wird das Barotrauma, d. h. eine druckinduzierte Verletzung des Koronargefäßes, minimiert (198). Zuvor war eine sorgfältige Entlüftung des IVL-Ballonkatheters mit dreimaliger Aspiration während Unterdruck obligat. Der niedrige Dilatationsdruck wurde in der Regel während der Therapieabgabe beibehalten, optional bestand nach jedem Zyklus die Möglichkeit auf 6 atm aufzudehnen.



*Abbildung 28 Momentaufnahme der IVL-Energieabgabe am Schweineherzen, © Dr. med. Jürgen Leick, Trier*

Ein hochauflösendes Foto der letztendlichen Impulsabgabe ist in Abbildung 28 gezeigt. Die IVL erfolgte daraufhin über bis zu 8 Zyklen von jeweils 10 Sekunden Dauer mit Intervalldeflation des Katheterballons zur Sicherstellung der distalen Koronarperfusion zwischen jedem Zyklus. Sofern alle 8 Zyklen durchgeführt wurden, entsprach dies insgesamt 80 Impulsen. Die Überlappung einzelner Therapiezonen war möglich. Während der Therapieabgabe kommt es zu einer Vaporisierung der in dem Ballon enthaltenen Flüssigkeit (Verhältnis kristalloide Lösung / Kontrastmittel = 1:1) mit konsekutiver Entstehung von kleinen Luftblasen innerhalb des Ballons, die durch ihre Ausdehnung und nachfolgendem Kollabieren Schallwellen erzeugen. Diese frakturieren selektiv das ausgefällte Kalzium in der Intima und Media unter Minimierung der Verletzung und Beibehaltung der Integrität der fibroelastischen Komponenten der Gefäßwand trotz Tiefenwirkung (8). Die 1:1 Mischung von Kontrastmittel mit isotoner Kochsalzlösung dient hierbei zugleich als Hitzeschutz während der Vaporisierung der initialen Kavitationsblase im Ballon (192). In diesem Zusammenhang schützt der inflatierte Ballon vor direktem Kontakt der Emitter mit der Gefäßwand. Mittels periodischer Deflation zwischen den Impulszyklen wird zudem ein Wärme- und Gasbläschenabfluss über den Blutstrom ermöglicht (192). Des Weiteren stabilisiert der integrierte Ballon den Katheter mechanisch und minimiert das Auftreten von katheterinduzierten Gewebedeformationen

(192). Als Drittes wird durch die geringe Dicke und akustische Transparenz des integrierten Ballons eine effiziente Übertragung der Schallenergie von flüssig zu fest ermöglicht (192). In vitro wurde das für eine maximale Kalkringfrakturierung notwendige Koppeln der Druckwellenausbreitung von Emitter und Gefäßwand anhand von Gipsringen als Modell für die Gefäßwand nachgewiesen (192).

Auf den 12 mm Arbeitslänge des Ballons sind zwei räumlich durch eine kleine Lücke von 6 mm getrennte Emitterpaare im Schaft platziert (257). Über Funken bzw. technisch exakter formuliert Funkenstrecken als elektrischen Entladungsraum zwischen zwei Elektroden (236) erzeugen diese in der Flüssigkeit zerplatzende Dampfblasen und damit akustische Schockwellen analog zur Darstellung in Abbildung 14 B bei der Stoßwellenlithotripsie (192). Die um 180° gegeneinander gedrehte Ausrichtung der Emitterpaare führt zusammen mit der seriellen paarweisen Anordnung in Kanälen zu einer dreidimensionalen, sphärisch nahezu symmetrischen zirkumferentiellen Schallwelle, vgl. Abbildung 29. Die Kenngröße der Energieflussdichte ist dabei um mehrere Potenzen niedriger als bei der ISWL bzw. ESWL eingestellt worden, angepasst an die kleineren Abstände von Emitter und Zielobjekt in den Koronarien (192). Technisch werden dabei Spitzenschalldrücke von bis zu 50 atm erreicht, die eine maximale Penetrationstiefe von 5 µm in das umliegende Gewebe aufweisen.

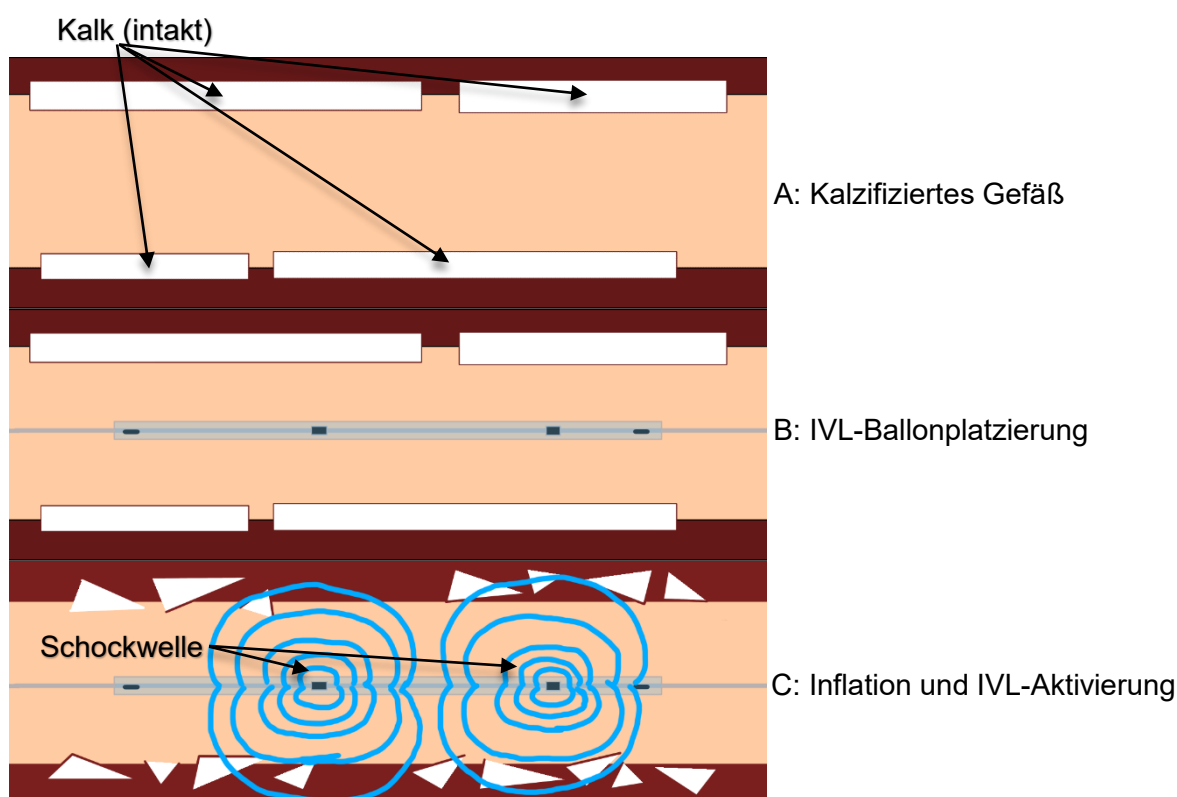


Abbildung 29 Schematisches IVL-Prinzip, eigene Darstellung nach (1). Die Kenntnis der in C ersichtlichen Ausbreitung der Spitzendruckkurven ist von großer Bedeutung, da die Ausrichtung der Emitter entlang der größten Kalklast eine maximale Kalkfrakturierung zur Folge hat und im Falle der pAVK das langfristige Interventionsergebnis bezogen auf Offenheit und Notwendigkeit der Zielgefäßrevaskularisation in der Disrupt PAD II Studie nachweislich verbessert (192,258).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische und angiographische Daten

178 der 190 eingeschlossenen Patienten kamen für die statistische Analyse infrage. Zwölf Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen aufgrund wiederholter MB/IVL in verschiedenen Zielläsionen, vgl. Abbildung 19. Die Basismerkmale des Patientenkollektivs sind in **Tabelle 1** mit zugehöriger Abbildung 30 aufgeführt. Die Patienten der IVL-Gruppe waren signifikant älter verglichen mit der MB-Gruppe mit einem Median von 75 Jahren und einem Quartilsabstand (IQR) von 67,5 - 80,0 Jahren versus 69 Jahren und einem IQR von 63,0 - 79,0 Jahren mit einem p-Wert von 0,028. Eine positive Anamnese bezüglich Fettleibigkeit fand sich signifikant häufiger in der MB-Gruppe verglichen mit der IVL-Gruppe, MB: 68,09 % versus IVL: 52,38 % mit einem p-Wert von 0,045. Darüber hinaus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Patientencharakteristiken beider Gruppen.

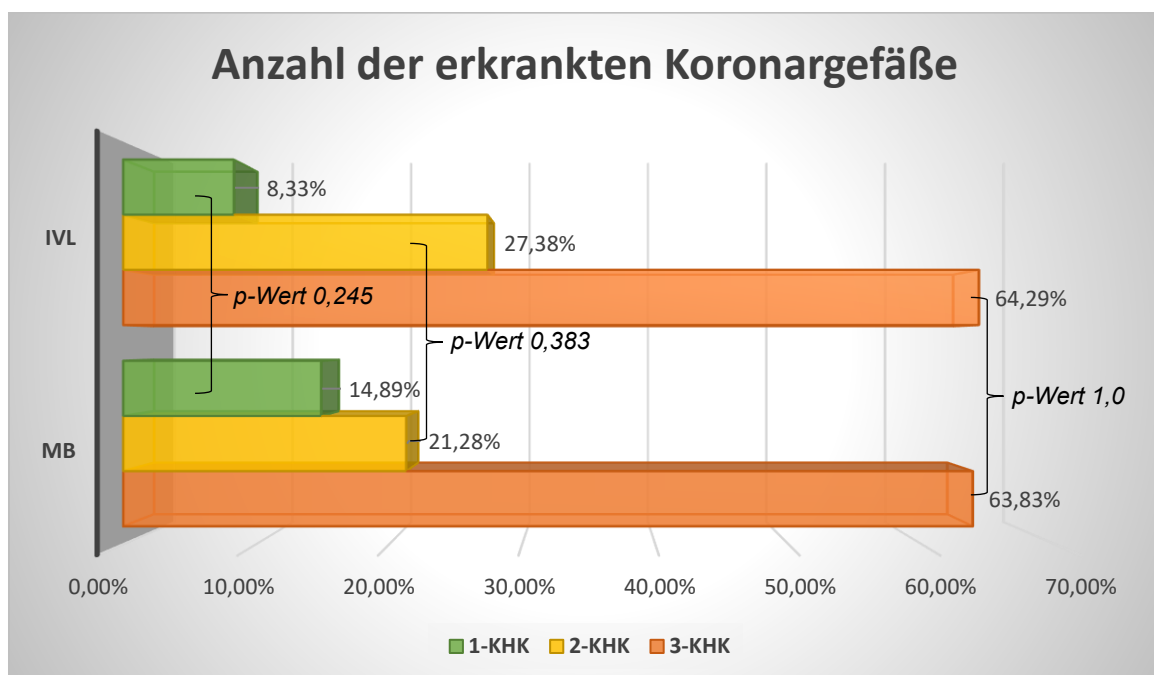
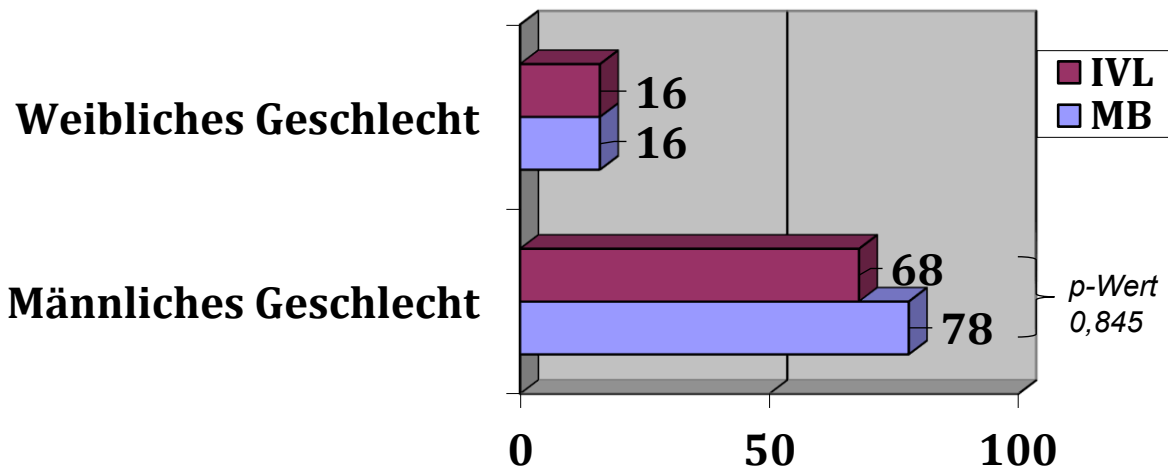


Abbildung 30 zu Tabelle 1, Geschlecht, Anzahl der betroffenen Koronargefäße (IVL vs. MB Gruppe) mit p-Werten

<b>Tabelle 1 Demographische Daten und Vorerkrankungen</b>			
<b>Variable</b>	<b>MB (n=94)</b>	<b>IVL (n=84)</b>	<b>p-Wert</b>
Männliches Geschlecht, n (%)	78 (82,98%)	68 (80,95%)	0,845
Alter in Jahren, Median (IQR)	69 (63,0-79,0)	75 (67,5-80,0)	<b>0,028</b>
Body-mass-index in kg/m <sup>2</sup> , Median (IQR)	27,85 (25,06-31,25)	26,90 (24,76-30,00)	0,146
<b>Risikofaktoren, n (%)</b>			
Hypertonie	88 (93,62%)	80 (95,24%)	0,751
Aktiver Raucher	16 (17,02%)	10 (11,90%)	0,307
Ex-Raucher	37 (39,36%)	28 (29,79%)	0,438
Diabetes	33 (35,11%)	35 (41,67%)	0,440
Adipositas	64 (68,09%)	44 (52,38%)	<b>0,045</b>
Hyperlipoproteinämie	91 (96,81%)	73 (86,90%)	0,751
Familienanamnese (KHK)	26 (27,66%)	16 (19,05%)	0,217
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	20 (21,28%)	23 (27,38%)	0,383
Terminale Niereninsuffizienz, n (%)	1 (1,06%)	2 (2,38%)	0,603
<b>KHK und klinische Präsentation, n (%)</b>			
1-Gefäß-Erkrankung	14 (14,89%)	7 (8,33%)	0,245
2-Gefäß-Erkrankung	20 (21,28%)	23 (27,38%)	0,383
3-Gefäß-Erkrankung	60 (63,83%)	54 (64,29%)	1,000
Akutes Koronarsyndrom	28 (29,79%)	19 (20,21%)	0,310
NYHA I baseline, n (%)	31 (32,98%)	22 (26,19%)	0,331
NYHA IV baseline, n (%)	5 (5,32%)	7 (8,33%)	0,552
CCS I, baseline, n (%)	27 (28,72%)	22 (26,19%)	0,739
CCS IV, baseline, n (%)	19 (20,21%)	12 (14,29%)	0,328
LV-EF in %, Median (IQR)	55 (49,0-60)	56 (45,0-60,0)	0,712

Darstellung der Daten als absolute Patientenzahl n mit Gruppenanteil in % für dichotome und als Median mit Interquartilsabstand (IQR) für kontinuierliche Variablen. baseline = Basisausgangswert zu Studienbeginn

*Tabelle 1 Klinische Daten*

Die Ausgangslage einer ISR stellte sich statistisch signifikant häufiger dar bei Patienten, die mit MB behandelt wurden, MB: 88,30 % versus IVL: 35,11 % mit einem p-Wert von 0,001. Die mittlere Länge der Kalzifizierung innerhalb der Läsion war signifikant länger in der IVL-Gruppe mit 10 mm (IQR 6-12 mm) versus 8 mm in der MB-Gruppe (IQR 5-12 mm) mit einem p-Wert von 0,024. Ebenso war der Stenosegrad signifikant höher in der IVL-Gruppe mit 90 % (IQR 90-95 %) versus 80 % (IQR 80-90 %) in der MB-Gruppe mit einem p-Wert von 0,042. Ebenfalls signifikant häufiger in der IVL-Gruppe waren schwere Kalzifizierung mit 76,60 % versus MB mit 31,91 % und einem p-Wert von 0,001 und torquierte Herzkranzgefäße mit 35,11 % versus MB mit 22,34 % und einem p-Wert von 0,015 (**Tabelle 2** mit zugehöriger *Abbildung 31*).

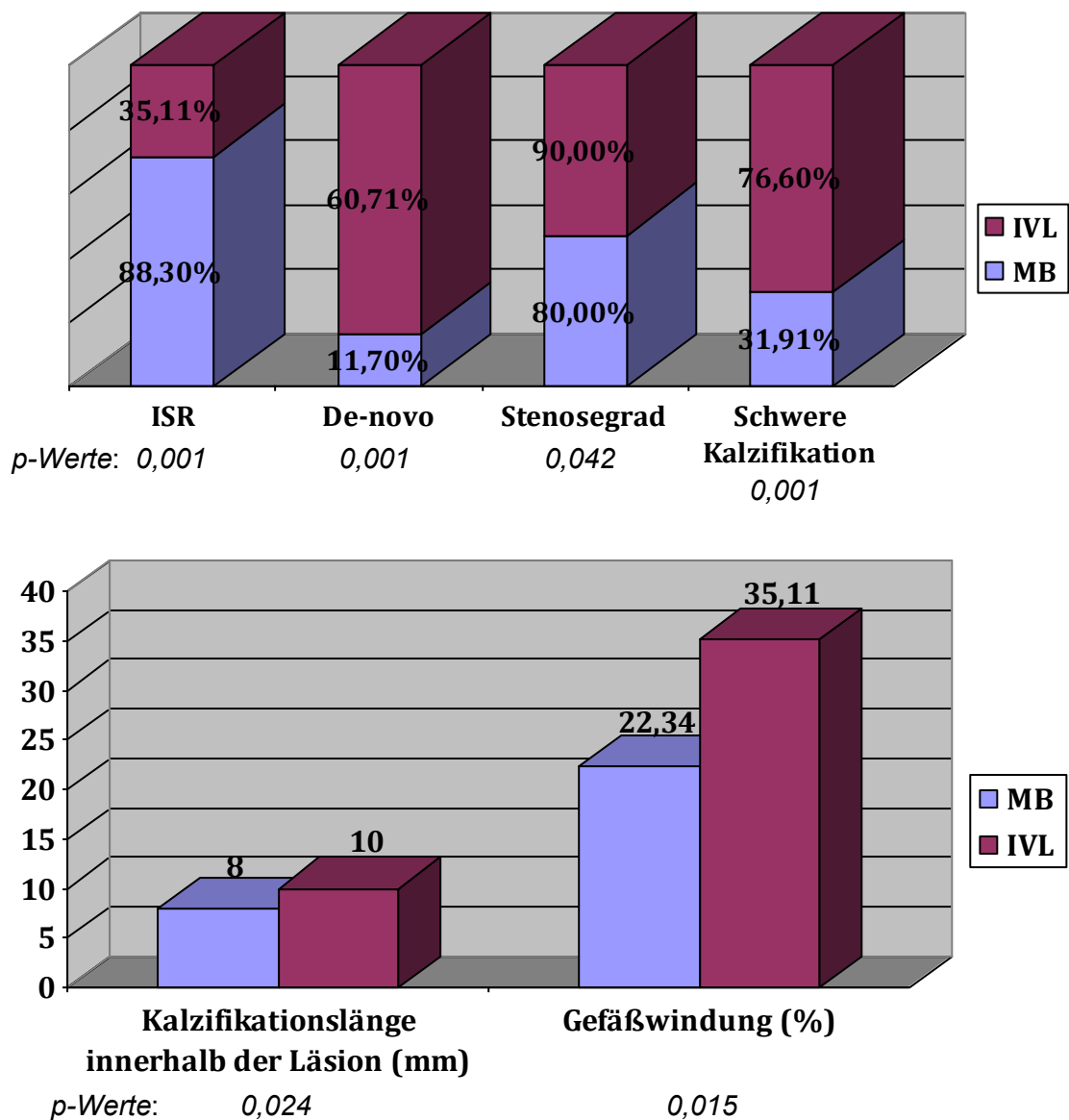


Abbildung 31 zu Tabelle 2, Stenoseursprung, -grad und Kalkschwere im Vergleich IVL (weinrot) und MB (violett) oben. Die Y-Achse ist nicht absolut skaliert, sondern es werden graphisch die jeweiligen Verhältnisse zueinander durch die Balkengröße dargestellt. Unten sind die Kalklänge im Läsionsbereich in Millimetern und das Auftreten von sichtbaren Gefäßwindungen in Anteilsprozents bezogen auf die jeweilige Interventionsgruppe im direkten Vergleich mit entsprechend skaliertes Y-Achse dargestellt.

<b>Tabelle 2 Angiographische Daten</b>			
<b>Variable</b>	<b>MB (n=94)</b>	<b>IVL (n=84)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Zielgefäß, n (%)</b>			
Hauptstamm, n (%)	4 (4,26%)	5 (5,32%)	0,737
LAD, n (%)	36 (38,30%)	28 (29,79%)	0,533
RCX, n (%)	24 (25,53%)	13 (13,83%)	0,138
RCA, n (%)	30 (31,91%)	38 (40,43%)	0,089
<b>Läsionscharakteristika, n (%)</b>			
In-stent Restenose, n (%)	83 (88,30%)	33 (35,11%)	<b>0,001</b>
De-novo Stenose, n (%)	11 (11,70%)	51 (60,71%)	<b>0,001</b>
Stenosegrad in %, Median (IQR)	80 (80-90)	90 (90-95)	<b>0,042</b>
Stenosenlänge			
• < 10 mm, n (%)	50 (53,19%)	31 (36,90%)	0,035
• 10-20 mm, n (%)	32 (34,04%)	34 (40,48%)	0,438
• > 20 mm, n (%)	12 (12,77%)	19 (22,62%)	0,084
Konzentrische Stenose, n (%)	75 (79,79%)	63 (67,02%)	0,476
Kalzifikationslänge innerhalb der Läsion in mm, Median (IQR)	8 (5-12)	10 (6-12%)	<b>0,024</b>
Schwere Kalzifikation, n (%)	30 (31,91%)	72 (76,60%)	<b>0,001</b>
Bifurkation, n (%)	23 (24,47%)	28 (29,79%)	0,245
Gefäßwindung, n (%)	21 (22,34)	33 (35,11%)	<b>0,015</b>

Darstellung der Daten als absolute Patientenzahlen n mit Gruppenanteil in % für dichotome und übrige Werte als Median mit Interquartilsabstand (IQR) für kontinuierliche Variablen.

*Tabelle 2 Angiographische Läsionsparameter*

## 4.2 Prozedurale Daten

Die Prozedurdaten sind in **Tabelle 3** mit zugehöriger Abbildung 32 dargestellt. Die Gesamtprozedurdauer war mit 70 Minuten (IQR 59-88 min.) signifikant länger in der IVL-Gruppe verglichen mit Patienten in der MB-Gruppe mit 57 Minuten (IQR 41-72 min.) mit einem p-Wert von 0,024. Folglich war die Röntgendosis ebenso signifikant höher in der IVL-Gruppe mit 51,91 Gy\*cm<sup>2</sup> (IQR 35,62-75,80 Gy\*cm<sup>2</sup>) versus 36,12 Gy\*cm<sup>2</sup> (IQR 23,59-61,75 Gy\*cm<sup>2</sup>) in der MB-Gruppe mit einem p-Wert von 0,002.

Vordilatation der Zielläsion wurde häufiger in der IVL-Gruppe mit 76,60 % versus MB mit 68,09 % und einem p-Wert von 0,004 durchgeführt. Die verwendeten IVL- bzw. MB-Katheter waren größer in der IVL-Gruppe mit im Median 3,5 mm (IQR 3,0-3,75 mm) versus MB mit 3,0 mm (IQR 3,0-3,5 mm) und einem p-Wert von 0,001.

Es wurden signifikant mehr DES-Stents implantiert im IVL-Studienarm mit 96,43 % versus MB mit 55,32 % und reziprok mehr DEB-Anwendungen im MB-Studienarm vorgenommen mit 43,62 % versus IVL mit 2,38 % bei jeweils gleichen p-Werten von 0,001. Die kumulative DES/DEB-Länge war ebenso signifikant größer in der IVL-Gruppe mit 28 mm (IQR 23-38 mm) versus MB mit 20 mm (IQR 16-27 mm) und einem p-Wert von 0,001 wie auch der DES/DEB-Diameter in der IVL-Gruppe mit 3,5 mm (IQR 3,0-4,0 mm) versus MB mit 3,0 mm (IQR 3,0-3,5 mm) und einem p-Wert von 0,009.

Der verwendete Nachdilationsdruck war höher in der IVL-Gruppe mit 20 atm (IQR 18-24 atm) versus MB mit 18 atm (IQR 16-24 atm) und einem p-Wert von 0,003, wobei in der hiesigen Kohorte höhere Drücke nicht zu einem besseren angiographischen Resultat führten. Patienten mit einer residualen Stenose < 20 % hatten niedrigere Drücke appliziert bekommen als die mit einer Reststenose > 20 % mit einem Unterschied von 20,0 atm (IQR 16,0-23,0 atm) versus 24 atm (IQR 20,0-26,0 atm) und einem p-Wert von 0,046 (**Tabelle 4**). Es gab keine Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit der Nachdilataion in beiden Gruppen (**Tabellen 3 und 4**).

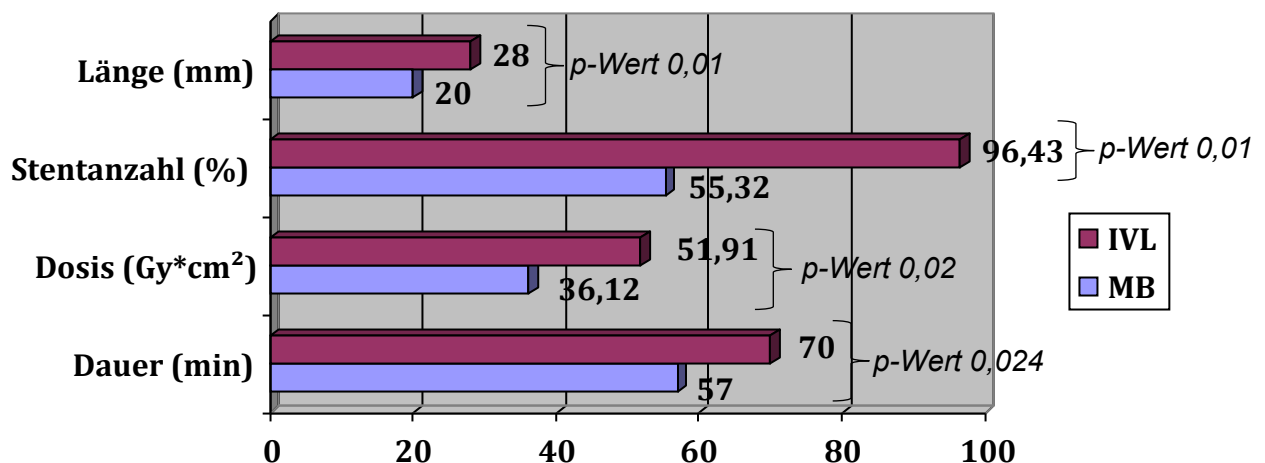


Abbildung 32 zu Tabelle 3, von oben nach unten Stentlänge, -anzahl, Strahlendosis, Prozedurdauer im Vergleich IVL (weinrot) zu MB (violett) mit zugehörigen p-Werten. In allen aufgeführten Kategorien bestehen signifikant größere Werte im IVL-Studienarm bzw. in der IVL-Gruppe. Aufgrund der benötigten zusätzlichen Zeit für die zusätzlichen Stentimplantationen und die signifikant häufigeren Vordilatationen in der IVL-Gruppe erscheinen diese erhöhten Werte durch die allgemeine Verfahrenstechnik der PCI erklärbar und daher plausibel.

<b>Tabelle 3 Prozedurdaten</b>			
<b>Variable</b>	<b>MB (n=94)</b>	<b>IVL (n=84)</b>	<b>p-Wert</b>
Prozedurdauer in Minuten, Median (IQR)	57 (41-72)	70 (59-88)	<b>0,024</b>
Effektive Strahlendosis in Gy*cm <sup>2</sup> , Median (IQR)	36,12 (23,59-61,75)	51,91 (35,62-75,80)	<b>0,002</b>
Kontrastmittel, mL, Median (IQR)	200 (150-250)	200 (166-260)	0,358
Vordilatation, n (%)	64 (68,09%)	72 (76,60%)	<b>0,004</b>
Vordilatationsdruck in atm, Median (IQR)	20 (18-22)	20 (18-24)	0,225
Postdilatation, n (%)	87 (92,55%)	75 (89,29%)	0,601
Postdilationsdruck in atm, Median (IQR)	18 (16-24)	20 (18-24)	<b>0,003</b>
Studienballondurchmesser in mm, Median (IQR)	3,0 (3,0-3,5)	3,5 (3,0-3,75)	<b>0,001</b>
<b>Stentimplantation</b>			
Erfolglos, n (%)	1 (1,06%)	1 (1,19%)	1,000
DES Implantation, n (%)	52 (55,32%)	81 (96,43%)	<b>0,001</b>
Drug eluting balloon, n (%)	41 (43,62%)	2 (2,38%)	<b>0,001</b>
Länge des DES/DEB in mm, Median (IQR)	20 (16-27)	28 (23-38)	<b>0,001</b>
Durchmesser des DES/DEB in mm, Median (IQR)	3,0 (3,0-3,5)	3,5 (3,0-4,0)	<b>0,009</b>
<b>Prozedurbedingte Komplikationen</b>			
Dissektion	0 (0,00%)	1 (1,19%)	0,472
Intravaskuläre Thrombose	0 (0,00%)	2 <sup>#</sup> (2,38%)	0,221
Perforation	0 (0,00%)	0 (0,00%)	ns
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,00%)	1 (1,19%) <sup>#</sup>	0,289

Darstellung der Daten als absolute Patientenzahlen n mit Gruppenanteil in % für dichotome und übrige Werte als Median mit Interquartilsabstand (IQR) für kontinuierliche Variablen. ns = no significance = keine Signifikanz. # Gleicher Patient.

Tabelle 3 Prozedurale Parameter

<b>Tabelle 4 Primäre Endpunktanalyse</b>			
<b>Variable</b>	<b>&lt; 20 % Residualste- nose (n=153)</b>	<b>&gt; 20 % Residualste- nose (n=25)</b>	<b>p- Wert</b>
<b>Interventionsgruppe</b>			
IVL, n (%)	80 (52,29%)	4 (16,00%)	<b>0,001</b>
MB, n (%)	73 (47,71%)	21 (84%)	<b>0,001</b>
<b>Prozedur- und Läsionscharakteristika</b>			
Hauptstamm, n (%)	9 (5,88%)	0 (0,00%)	0,363
LAD, n (%)	53 (34,64%)	11 (44,00%)	0,377
RCX, n (%)	33 (21,57%)	4 (16,00%)	0,607
RCA, n (%)	58 (37,91%)	10 (40,0%)	0,828
Torquierte Koronararterien, n (%)	45 (29,41%)	9 (36,00%)	0,492
In-stent Restenose, n (%)	99 (64,71%)	17 (68,00%)	0,824
Schwere Kalzifikation, n (%)	83 (54,25%)	19 (76,00%)	<b>0,050</b>
Konzentrische Kalzifikation, n (%)	121 (79,08%)	17 (68,00%)	0,299
Stenosegrad in %, Median (IQR)	90 (80-95)	90 (80-90)	0,611
<b>Läsionslänge</b>			
• <10 mm, n (%)	71 (46,41%)	10 (40,00%)	0,666
• 10-20 mm, n (%)	55 (35,95%)	11 (44,00%)	0,505
• >20 mm, n (%)	27 (17,65%)	4 (16,00%)	1,000
Kalzifikationslänge innerhalb der Läsion in mm, Median (IQR)	9 (5-12)	10 (6-11)	0,909
Seitenastbeteiligung, n (%)	44 (28,76%)	7 (28,00%)	1,000
Vordilatation, n (%)	115 (75,16%)	21 (84,00%)	0,450
Vordilatationsdruck, atm, Median (IQR)	20 (16-22)	20 (18-22)	0,590
Postdilatation, n (%)	137 (89,54%)	25 (100,00%)	0,133
Postdilationsdruck, atm, Median (IQR)	20 (16-23)	24 (20-26)	<b>0,046</b>
DES, n (%)	114 (74,51%)	19 (76,00%)	1,000
DEB, n (%)	38 (24,84%)	5 (20,00%)	0,802
Nicht erfolgreich, n (%)	1 (0,65%)	1 (4,00%)	0,262
Kumulative DEB/DES Länge in mm	24 (20-32)	23,00 (20-28)	0,867

Darstellung der Daten als absolute Patientenzahlen n mit deren Anteilen an den Patientengruppen mit Interventionserfolg und ohne Erfolg in % für dichotome und übrige Werte als Median mit Interquartilsabstand (IQR) für kontinuierliche Variablen. Nicht erfolgreich bedeutet die anschließende DES/DEB-Anwendung schlug fehl.

Tabelle 4 Primäre Endpunktanalyse

#### 4.2.1 Unerwünschte periprozedurale Ereignisse und im stationären Follow-up

Es konnten keine periprozeduralen Komplikationen in der MB-Gruppe verzeichnet werden (**Tabelle 3**). Eine intravaskuläre Thrombusformation wurde jeweils bei zwei Patienten aus der IVL-Gruppe beobachtet. Einer der beiden Patienten erfüllte die Kriterien für einen Typ 4 Myokardinfarkt als direkte Folge der Koronarintervention. Eine Dissektion des Zielgefäßes wurde in der IVL-Gruppe während der Prozedur beobachtet. Es gab keine Todesfälle aus kardialer Ursache während des stationären Verlaufes.

### 4.3 Primärer Wirksamkeitsendpunkt und sekundärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt wurde bei 153 Patienten (85,96 %) erreicht. Patienten in der MB-Gruppe hatten signifikant mehr residuale Stenosen (siehe Abbildung 35 A) mit 21 an der Zahl (22,34 % = 21/94) versus 4 (4,76 % = 4/84) in der IVL-Gruppe und einem p-Wert von 0,001. Die primäre Endpunktanalyse der über die beiden Studienarme zusammengefassten Patienten mit einer residualen Stenose kleiner als 20 % verglichen mit allen Patienten mit mehr als 20 % Reststenose ist in **Tabelle 4** mit zugehöriger Abbildung 33 aufgeführt. Patienten, die nicht den primären Endpunkt erreichten, hatten signifikant schwerer kalzifizierte Stenosen. Genauer hatten 54,25 % der Patienten schwere Kalzifikationen in der Gruppe mit Therapieerfolg verglichen mit 76,0 %, die schwere Kalzifikationen aufwiesen in der Gruppe ohne Therapieerfolg mit einem p-Wert von 0,05. Zudem wurden höhere Nachdilationsdrücke in der Gruppe ohne Therapieerfolg verwendet.

#### 4.3.1 Subgruppenanalyse der Gruppe der ISR

Es wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit ISR vorgenommen. In der ISR-Subgruppe (ISR; n=116) wurden 83 (71,55 %) Patienten mit MB (ISR-MB) und 33 (28,45 %) mit IVL behandelt (ISR-IVL). Der primäre Endpunkt wurde bei 99 Patienten (85,34 %) der ISR-Subgruppe erreicht. Ein Strategieversagen wurde exklusiv bei Patienten, die mit MB behandelt wurden, beobachtet (vgl. Abbildung 35 A) mit 17 Patienten der Gruppe ISR-MB (20,48 %) versus 0 Patienten der Gruppe ISR-IVL (0,0 %) und einem p-Wert von 0,003. Die Unterschiede in der Analyse des primären Endpunktes in der ISR-Subgruppe sind in **Tabelle 5** mit zugehöriger [Abbildung 34](#) aufgeführt.

Des Weiteren wurde eine Analyse der Patienten mit einer de-novo Stenose (n=62) durchgeführt. Hierzu können die Daten aus den Tabellen 4 und 5 subtraktiv voneinander betrachtet werden und wurden als eigenständige Tabelle hier nicht erneut aufgeführt. Von den auf diese Weise ermittelten 62 Patienten wurden 11 (17,74 %) Patienten mit MB behandelt und 51 (82,26 %) Patienten mit IVL. Der primäre Endpunkt wurde bei 54 Patienten (87,11 %) der Subgruppe der de-novo-Stenosen erreicht. Ein Strategieversagen ließ sich bei je 4 Patienten in jedem Interventionsarm bezogen auf de-novo-Stenosen beobachten (vgl. [Abbildung 35](#)), in Prozenten: IVL: 7,84 % versus MB: 36,36 % (p-Wert gleich 0,027).

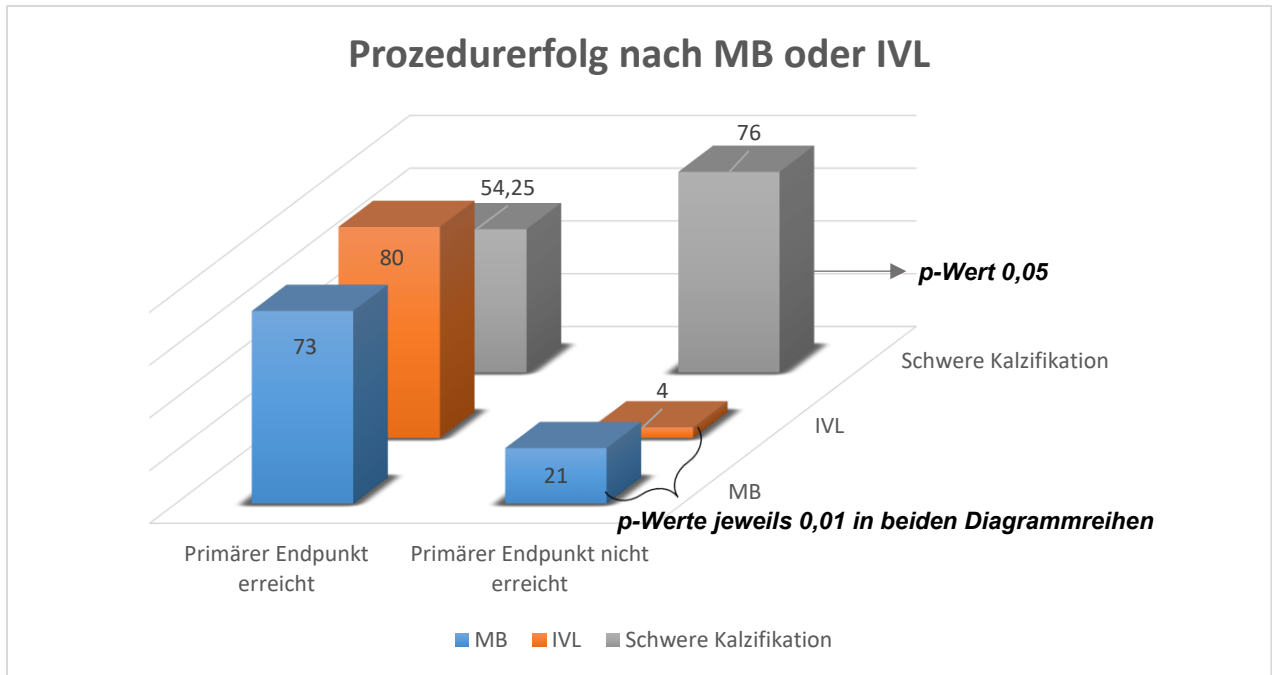


Abbildung 33 zu Tabelle 4, blaue und orangene Balken: absolute Anzahl an Patienten mit IVL (orange) und MB (blau) innerhalb der beiden Gruppen mit (links) und ohne (rechts) Therapieerfolg mit den assoziierten p-Werten. Graue Balken: prozentualer, studienarmübergreifender Anteil der Patienten mit schwerer Kalzifikation bezogen auf die Menge an Patienten mit (links) und ohne (rechts) Strategieerfolg mit zugehörigem p-Wert.

## ISR-Subgruppenanalyse

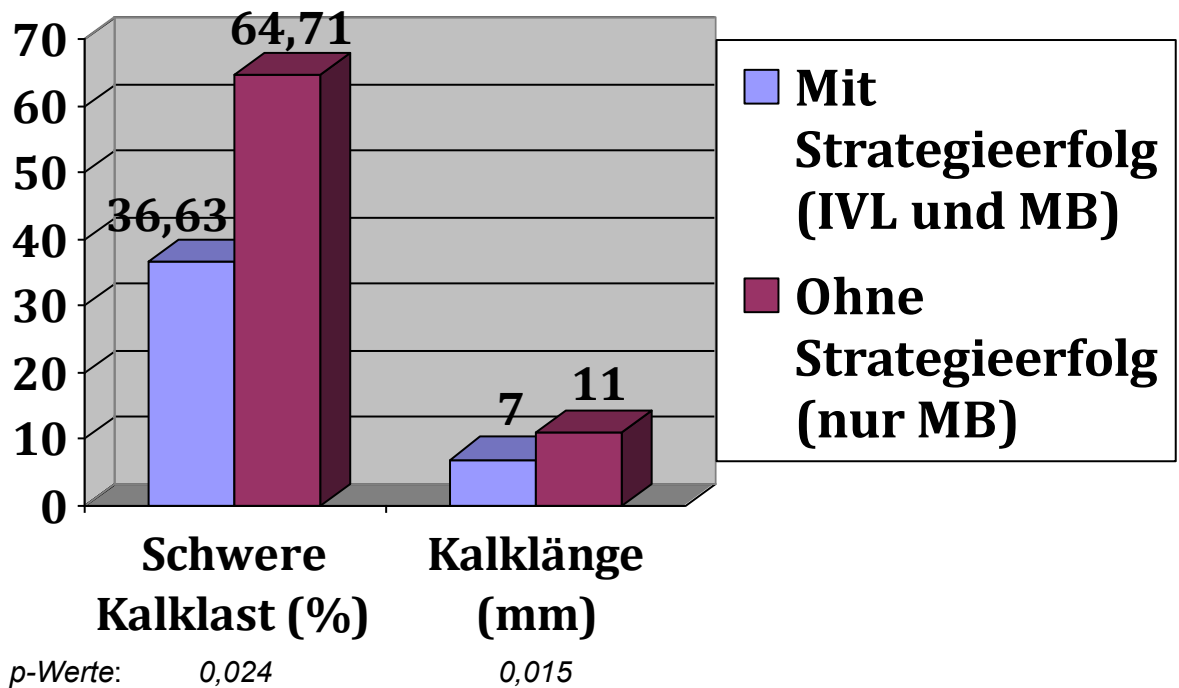


Abbildung 34 zu Tabelle 5 bezogen auf Kalkschwere und -länge im Vergleich von allen Patienten mit Strategieerfolg (violett) und ohne Strategieerfolg (weinrot) (hier speziell nur MB-Patienten vertreten) mit zugehörigen p-Werten. Bei Patienten mit Strategieversagen lagen signifikant häufiger eine größere Kalklast und/oder eine längere Verkalkungsstrecke zugrunde.

<b>Tabelle 5 Primäre Endpunktanalyse – ISR-MB vs. ISR-IVL</b>			
<b>Variable</b>	<b>&lt; 20 % Residualstenose (n= 99)</b>	<b>&gt; 20 % Residualstenose (n=17)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Interventionsgruppe</b>			
IVL, n (%)	33 (33,33%)	0 (0,00%)	<b>0,003</b>
MB, n (%)	66 (66,67%)	17 (100%)	
<b>Läsions- und prozedurale Charakteristika</b>			
Hauptstamm, n (%)	7 (7,07%)	0 (0,00%)	0,591
LAD, n (%)	33 (33,33%)	8 (47,06%)	0,285
RCX, n (%)	21 (21,21%)	3 (17,65%)	1,000
RCA, n (%)	38 (38,38%)	6 (35,29%)	1,000
Schwere Kalzifikation, n (%)	36 (36,36%)	11 (64,71%)	<b>0,034</b>
Konzentrische Kalzifikation, n (%)	83 (83,84%)	14 (82,35%)	1,000
Stenosegrad in %, Median (IQR)	80 (75-90)	90 (80-95)	0,128
<b>Läsionslänge</b>			
• <10 mm	54 (54,55%)	5 (29,41%)	0,069
• 10-20 mm	33 (33,33%)	9 (52,94%)	0,171
• >20 mm	12 (12,12%)	3 (17,65%)	0,460
Kalzifikationslänge innerhalb der Läsion in mm, Median (IQR)	7 (5-12)	11 (8-12)	<b>0,031</b>
Vordilatation, n (%)	66 (66,67%)	14 (82,35%)	0,262
Vordilatationsdruck in atm, Median, (IQR)	20 (18-22)	20,00 (19-23)	0,811
Postdilatation, n (%)	87 (87,88%)	17 (100,00%)	0,209
Postdilatationsdruck in atm, Median (IQR)	18 (16-23)	22 (20-25)	0,204
DES, n (%)	63 (63,64%)	11 (64,71%)	1,000
DEB, n (%)	35 (35,35%)	5 (29,41%)	0,785
Nicht erfolgreich, n (%)	1 (1,01%)	1 (5,88%)	0,273
Kumulative DEB/DES Länge in mm, Median (IQR)	20 (15-28)	22 (20-17)	0,31

Darstellung der Daten als absolute Patientenzahlen  $n$  mit deren Anteilen an den Patientengruppen mit Interventionserfolg und ohne Erfolg in % für dichotome und übrige Werte als Median mit Interquartilsabstand (IQR) für kontinuierliche Variablen. Nicht erfolgreich bedeutet die der IVL bzw. MB sich anschließende DES-Implantation bzw. DEB-Anwendung schlug fehl, so dass dieser Teil der Prozedur nach dem erfolgten Versuch übersprungen wurde.

*Tabelle 5 Primäre Endpunktanalyse der Subgruppe der ISR*

Nachbeobachtungsdaten waren für alle Patienten verfügbar. Die sekundäre Endpunktanalyse brachte keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hervor bezogen auf die Rate an MACE-Ereignissen während der stationären Nachsorge mit 0 % in der MB-Gruppe versus 1,19 % in der IVL-Gruppe und einem p-Wert von 0,289. Die Ergebnisse der 30-Tage und 6-Monate-Nachbeobachtung bezogen auf die sekundären Endpunkte sind in **Tabelle 6** und der Abbildung 35 B (6 Monate Follow-up) dargestellt.

Während der ersten 6 Monate der Nachsorge starben 4 Patienten in der MB- und 6 Patienten in der IVL-Gruppe. Prozentual betrachtet sind dies 4,26 % in der MB- versus 7,1 % in der IVL-Gruppe mit einem zugehörigen p-Wert von 0,52. Eine detaillierte Analyse der zugrundeliegenden Todesursachen hat sich basierend auf den akquirierten Patientendaten als nicht durchführbar erwiesen. Eine kardiale Ursache ist jedoch bei allen Patienten im Bereich des Möglichen anzusiedeln.

Signifikante Unterschiede konnten in der Inzidenz des akuten Myokardinfarktes nicht festgestellt werden. Sie betrug 4,26 % in der MB- versus 3,57 % in der IVL-Gruppe bei einem p-Wert von 1,00. Eine Zielgefäß-Revaskularisierung war tendenziell häufiger in der MB-Gruppe vertreten mit 19,15 % versus 10,71 % in der IVL-Gruppe und einem p-Wert von 0,144. Ebenso konnte eine tendenziell höhere Rate an MACE-Ereignissen nach 6 Monaten in der MB-Gruppe verzeichnet werden. Sie verfehlte jedoch die statistische Signifikanz mit 24,47 % in der MB- versus 14,29 % in der IVL-Gruppe, und dem p-Wert von 0,094.

Die Kaplan-Meier-Analyse der Freiheit von einerseits kardialen Tod (vgl. Abbildung 36), akutem Myokardinfarkt (vgl. Abbildung 37) und andererseits von Zielgefäßrevaskularisation (vgl. Abbildung 38) wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

Patienten in der IVL-Gruppe waren signifikant weniger von Symptomen betroffen als in der Vergleichsgruppe. Hierzu wurden die CCS-Klassen 0 und 1 zusammengefasst betrachtet. Daraus ergab sich in der IVL-Gruppe ein prozentualer Anteil von 77,38 % versus 62,77 % in der MB-Gruppe mit einem p-Wert von 0,017. Bezogen auf die NYHA-Klassen zeichnete sich während des 6-Monate-Nachbeobachtungszeitraums ein ähnliches Bild ab. In der NYHA-Klasse 1 bestand danach ein Anteil von 52,38 % in der IVL- versus 29,79 % in der MB-Gruppe mit einem p-Wert von 0,001.

<b>Tabelle 6 Sekundärendpunkte – Outcome, MACE, 30-Tage und 6-Monate Follow-up (F/U)</b>						
<b>Variable</b>	<b>MB (n=94) 30-Tage F/U</b>	<b>IVL (n=84) 30-Tage F/U</b>	<b>p-Wert 30- Tage F/U</b>	<b>MB (n=94) 6-Monate F/U</b>	<b>IVL (n=84) 6-Monate F/U</b>	<b>p-Wert 6- Monate F/U</b>
Kardialer Tod, n (%)	1 (1,06%)	1 (1,19%)	1,000	4 (4,26%)	6 (7,14%)	0,520
Akuter Myo- kardinfarkt, n (%)	1 (1,06%)	2 (2,38%)	0,604	4 (4,26%)	3 (3,57%)	1,000
Zielgefäß-Re- Vaskularisa- tion, n (%)	1 (1,06%)	1 (1,19%)	1,000	18 (19,15%)	9 (10,71%)	0,144
MACE, n (%)	3 (3,19%)	4 (4,76%)	0,590	23 (24,47%)	12 (14,29%)	0,094
CCS I, n (%)	63 (67,02%)	72 (85,71%)	<b>0,005</b>	59 (62,77%)	65 (77,38%)	<b>0,017</b>
CCS IV, n (%)	11 (11,70%)	2 (2,38%)	<b>0,020</b>	10 (10,64%)	4 (4,76%)	0,263
NYHA I, n (%)	47 (50,00%)	48 (57,14%)	0,369	28 (29,79%)	44 (52,38%)	<b>0,001</b>
NYHA IV, n (%)	3 (3,19%)	5 (5,95%)	0,478	2 (2,13%)	3 (3,57%)	0,665

Darstellung der Daten als absolute Patientenzahlen n mit Gruppenanteil in % für die allesamt dichotomen Variablen.

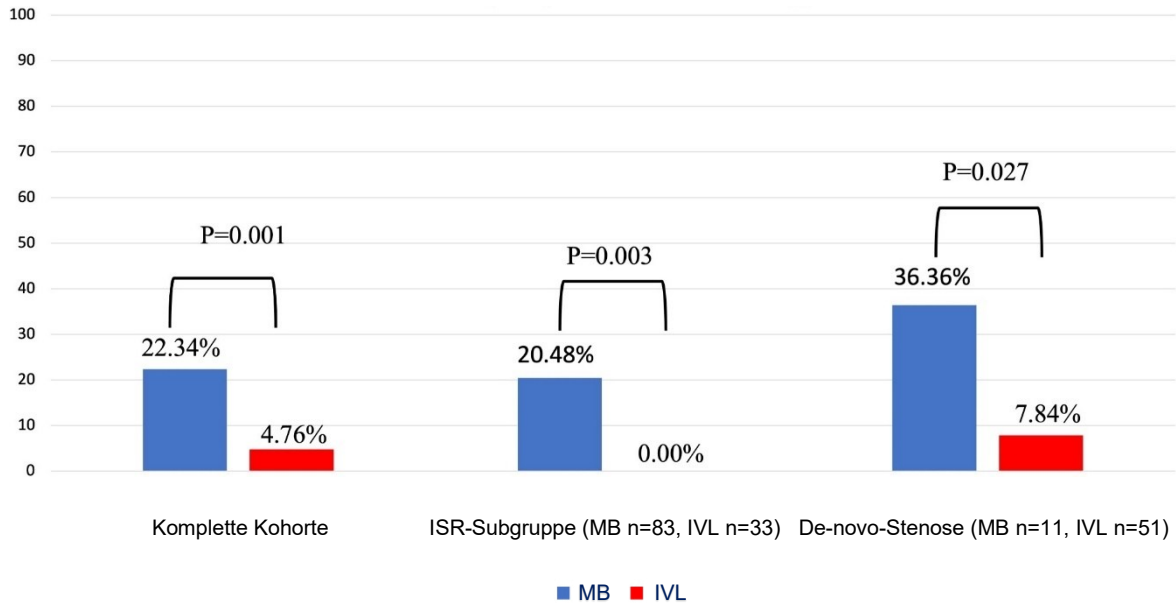
*Tabelle 6 Sekundärendpunkte – Outcome, MACE, 30-Tage und 6-Monate Follow-up. Die zugehörige graphische Darstellung ist in Abbildung 35 Teil B zu finden. CCS I beinhaltet CCS Klasse 0 und 1. Signifikante Unterschiede sind wie in den anderen Tabellen auch durch Fettmarkierung der Werte in den Spalten der p-Werte gekennzeichnet.*

Wie aus der Tabelle 6 ersichtlich, bestand nach Auswertung der 30-Tage-Nachbeobachtungsdaten zunächst kein signifikanter Unterschied beider Gruppen bei der NYHA-Klasse 1. Dieser kristallisierte sich erst später im 6-Monatsverlauf heraus. Umgekehrt ist bei den Patienten mit schwerer Angina pectoris der CCS-Klasse 4 zunächst eine Signifikanz in den 30-Tagesdaten zu erkennen gewesen, die sich im Verlauf nach 6 Monaten durch Verdoppelung der betroffenen, hochsymptomatischen Patienten in der IVL-Gruppe jedoch wieder verlor.

## 4.4 Zentrales Schaubild des 6-Monate Follow-ups

### A

#### Primärer Endpunkt – Strategieversagen



### B

#### Sekundäre Endpunkte

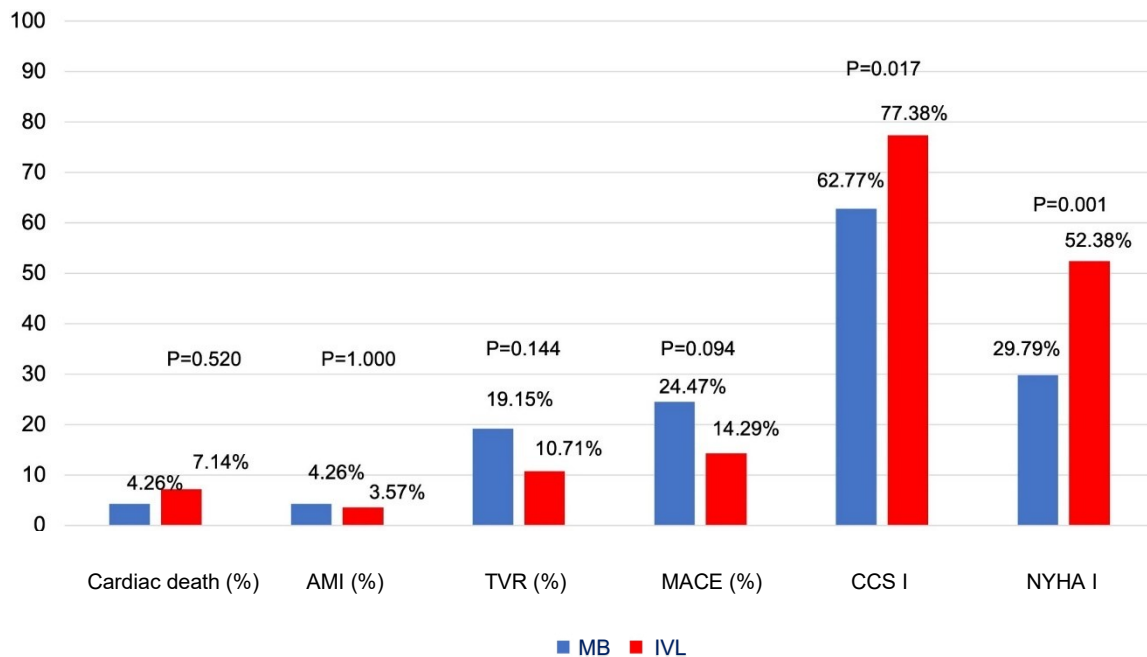


Abbildung 35 Zentrales Schaubild, cave: der primäre Endpunkt wird in A nicht bzgl. Therapieerfolg sondern bzgl. Misserfolg dargestellt. In B sind aufgrund der beengten Größenverhältnisse in der exportierten Abbildung die Zahlen größtenteils leicht nach rechts versetzt und die P-Werte ohne Klammer über den Balken dargestellt.

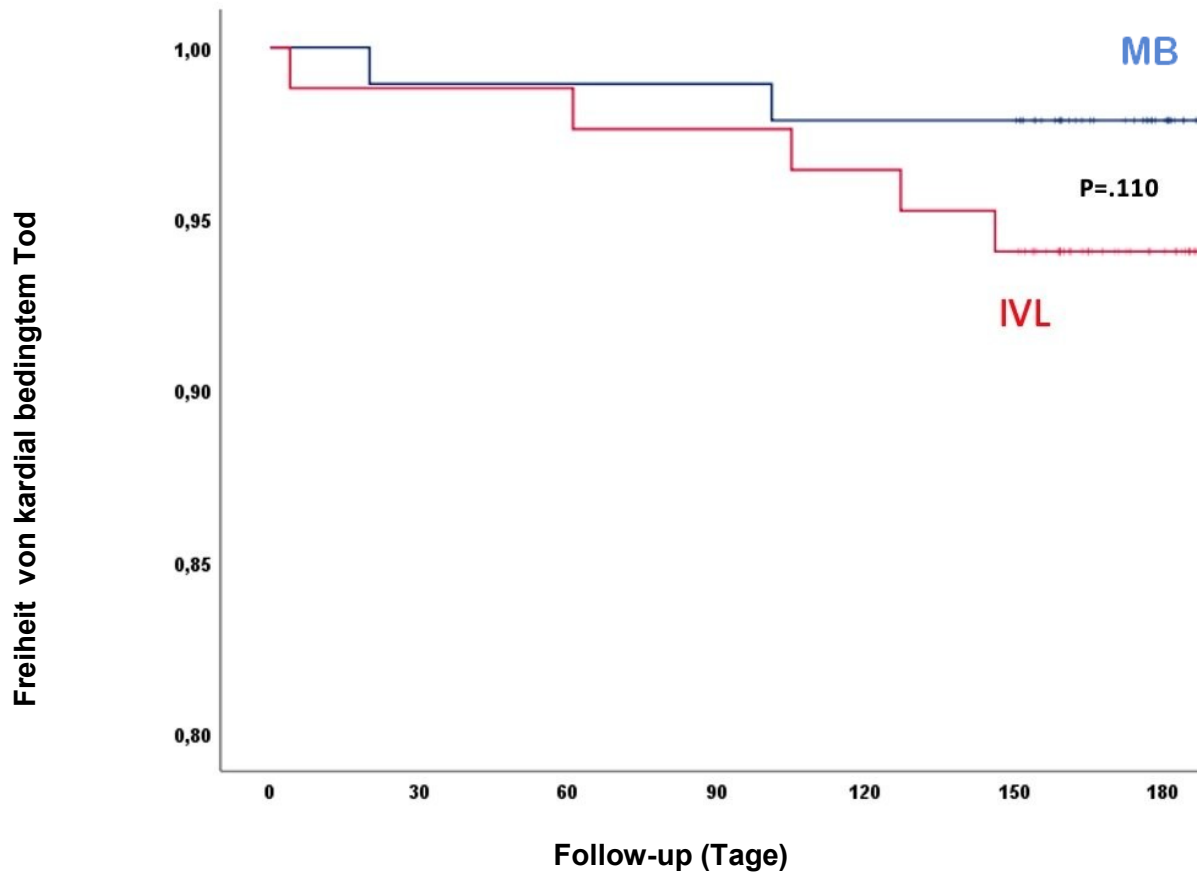


Abbildung 36 Follow-up Ergebnisse kardialer Tod als Kaplan-Meier-Kurve und aufgrund dessen neu berechneten p-Werten (.110 im Plot bedeutet 0,11). Auf der Y-Achse sind die prozentualen Anteile Überlebender aufgetragen.

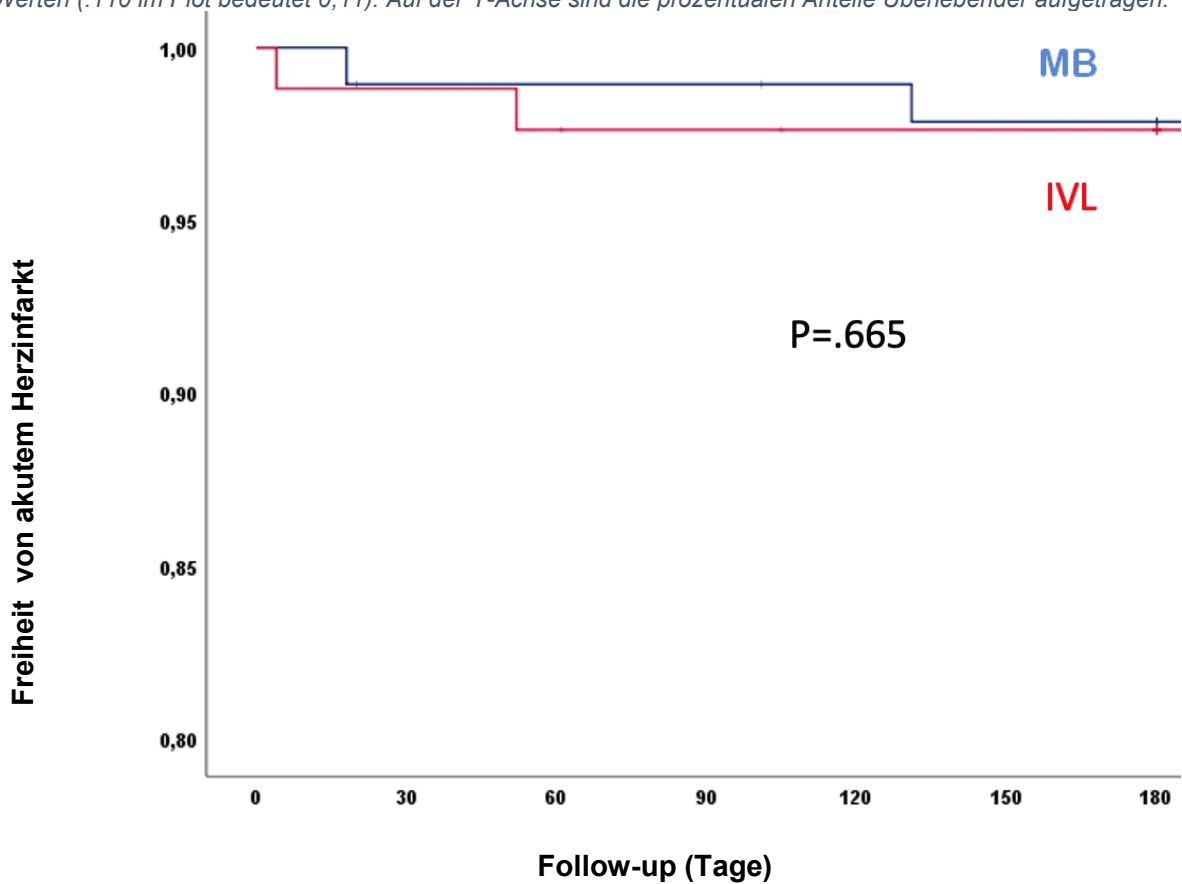


Abbildung 37 Follow-up Ergebnisse akuter Myokardinfarkt wiederum als Kaplan-Meier-Kurve

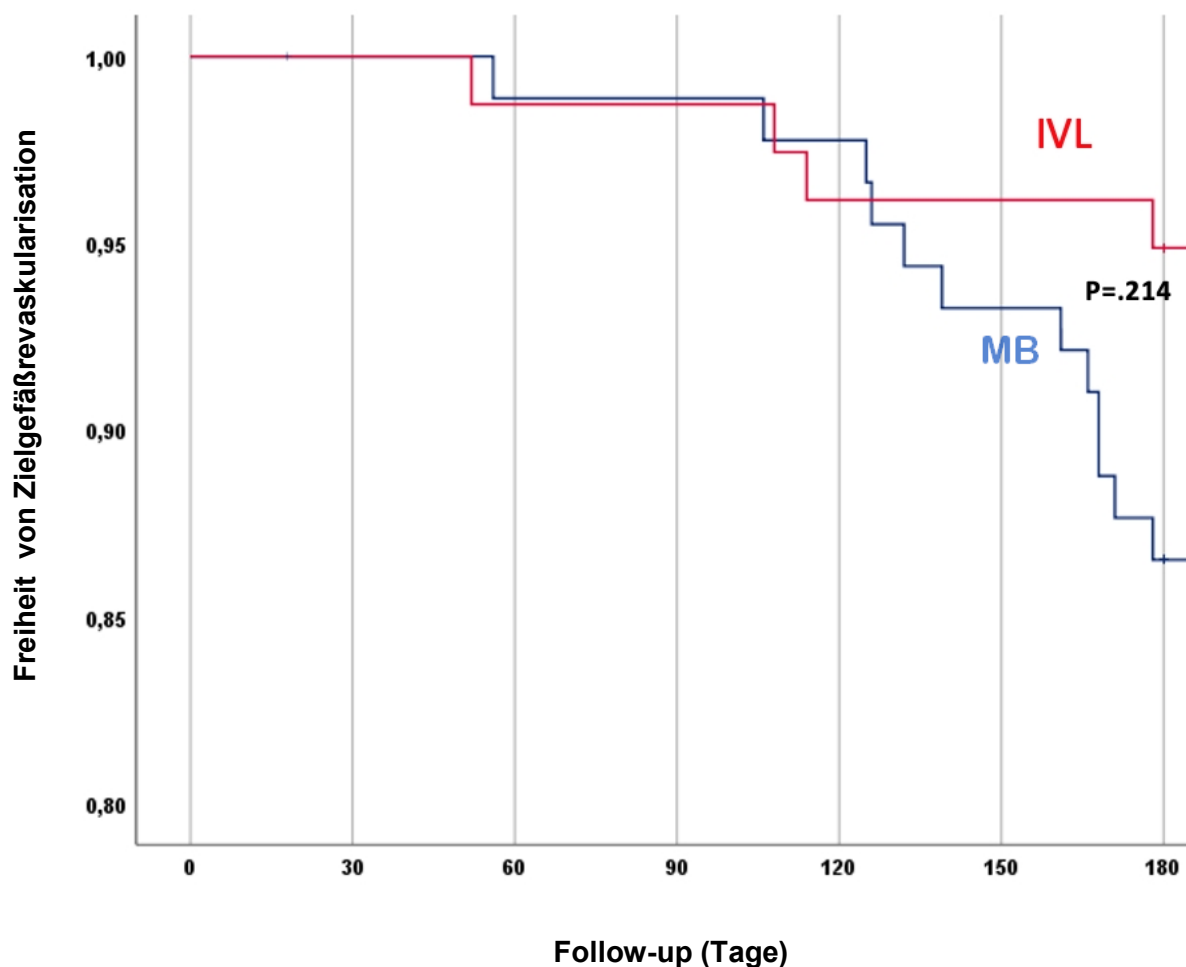


Abbildung 38 Follow-up Ergebnisse Zielgefäßrevaskularisation, Kaplan-Meier-Analyse.

## 5 Diskussion

### 5.1 Allgemeine Diskussion

Nach bestem Wissen des Autors stellt die dieser Dissertation zugrundeliegende „all-comers“-Registerstudie den weltweit ersten direkten Vergleich zwischen IVL mit MB dar mit der Fragestellung der Läsionsvorbereitung bei Patienten mit moderat bis schwer kalzifizierter Koronarläsionen. Durch die damit einhergehende fehlende Vorselektion der Patienten bestehen in der Regel deutliche Unterschiede in der „real-world“-Studienpopulation im Vergleich zu üblichen Zulassungsstudien wie beispielsweise der Disrupt CAD Studienserie. Bei diesen werden instabile Patienten im Schockzustand regelhaft von der Teilnahme ausgeschlossen, um den störenden Einfluss von externen Faktoren auf die Sterblichkeit der Studienpatienten möglichst klein zu halten. Interne Faktoren als Gegenstück dazu bedeuten hierbei die interessierenden potentiellen Komplikationen der Anwendung des zu betrachtenden Studienobjekts auf die bestenfalls ansonsten gesunde Studienpopulation. Die im Ergebnisteil in Tabelle 1 aufgeführten demographischen Daten unterscheiden sich

hinsichtlich der Patienteneigenschaften erwartungsgemäß von den gepoolten Daten der Disrupt CAD Studienserie (7), da in der dortigen Serie keine Myokardinfarkte aufgenommen wurden. Folglich gibt es im Gegensatz zu der genannten Serie in dieser Registerstudie einen deutlich höher verteilten Grad der Angina pectoris mit knapp 10-fach höherem Anteil an Patienten der CCS-Klasse IV. Dies muss natürlich bei jeder Form von wissenschaftlichem Vergleich mit den dortigen Daten und Ergebnissen stets bei der Evaluation der Aussagekraft derartiger Vergleiche Berücksichtigung finden.

Was die koronaren Gegebenheiten betrifft, so führt schwerer Läsionskalk im Allgemeinen zur Stentunterexpansion und wurde als Prädiktor eines schlechten Outcomes bei Patienten mit Koronarkalk beschrieben (7,259–261). Gefäßkalk im Allgemeinen erhöht die Sterblichkeit von Patienten bezogen auf kardiovaskuläre Ereignisse um den Faktor 3,94 und bezogen auf alle medizinischen Krankheitsbilder um den Faktor 4,62 (9,262,263). Zusätzlich ist nach den gleichen Literaturdaten auch das Schlaganfallrisiko bei Nachweis von Gefäßkalk um den Faktor 2,21 und das Risiko von Koronarereignissen jeder Art um den Faktor 3,74 erhöht. Im Falle chronischer Nierenschwäche sind die kardiovaskulären Ereignisse sogar um den Faktor 6,22 erhöht. Eine gepoolte Metaanalyse, d. h. eine Analyse eines statistisch aus den Rohdaten mehrerer Studien zusammengefassten Datensatzes mit Generierung von sog. Effektschätzern, zeigte bei schwerem Gefäßkalk ebenfalls eine erhöhte Rate an Zielgefäßversagen, kardialem Tod, Zielgefäßmyokardinfarkt und Stentthrombosen (264). Leider existiert eine wirkungsvolle, direkte, rein medikamentöse Therapie gegen den Prozess der Kalzifizierung von Koronarplaques bis dato jedoch noch nicht. Lipidsenkende Medikamente der Klasse der CSE-Hemmer, die sog. Statine, besitzen lediglich eine positive Wirkung auf die Verhinderung allgemeiner Plaquebildung und Stabilisierung von Plaques in den Gefäßen des Herz-Kreislaufsystems (1). Die dadurch in den Vordergrund rückende interventionelle Vorbehandlung moderaten bis schweren Gefäßkalks mit den aktuellen Standardtechniken zur Läsionspräparation birgt schwere Komplikationsrisiken in sich, zu denen der periprozedurale Myokardinfarkt, die Dissektion und die Perforation zählen (1,265). Die Wahrscheinlichkeit von Dissektionen und Perforationen ist dabei auch abhängig vom applizierten Ballondruck (1,265) und lässt sich vom Interventionalisten durch entsprechende, bewusste Wahl von niedrigen Drücken oder auch von Verfahren ohne Notwendigkeit der Anwendung hoher Drücke beeinflussen.

Insgesamt lässt sich zur Problematik des Gefäßkalks festhalten, dass insbesondere bei Vorliegen tiefer zusammenhängender Kalkschichten, die alle Gewebsschichten umfassen, die Erfolgsraten der PCI abnehmen (202). Kalkformationen können also die Device-Plaque-Interaktion der über Katheter eingebrachten Ballons oder Stents beeinträchtigen (1). Als Folge davon ist die Kraftübertragung auf die Gefäßwand möglicherweise nicht ausreichend und die Stenose wird bei resultierender

Stentunterexpansion nicht vollständig aufgedehnt. Durch die hohen Gewebswiderstände des Kalks in der Gefäßwand können Stentgerüstteile nicht oder nur teilausgedehnt bleiben, wodurch eine strukturelle Inhomogenität innerhalb des Stentverlaufs auftritt, die im späteren zeitlichen Verlauf Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Engstellen sein kann (41). Ebenso kann die Erhaltung der Stentintegrität auf der Ebene der Polymere gefährdet sein. All dies geht, wie oben erwähnt, mit einer ungünstigen Beeinflussung des Prozedurergebnisses einher und beeinträchtigt potentiell die Lebensdauer und die Lebensqualität des Patienten (142,223,266). Aufgrund dessen wird man es in der Behandlung verkalkter Läsionen generell anstreben, jede bestehende Engstelle mit Anteilen moderater oder schwerer Kalzifikationen einer sog. Läsionsvorbereitung bzw. Plaquemodifikation vor der Implantation von Stents zu unterziehen, um die Risiken für das Auftreten von MACE zu minimieren (202). Vergleichsstudien der verschiedenen Modifikationsmethoden, insbesondere mit randomisiertem Design, sind rar. Die berichteten angiographischen Erfolgsraten variieren stark und hängen von der gewählten Strategie ab. Diese beinhaltet im europäischen Raum die Läsionsmodifikation durch Gerätschaften und Methoden der Hochdruckdilatation, MB, IVL und RA vor der Stentimplantation. Daher schwanken die Erfolgsraten in diesen Studien zwischen 78 und 98 % (7,117,162,237,249,267). Betrachtet man eine mögliche routinemäßige Anwendung dieser Verfahren, konnte in Bezug auf die RA jedoch kein Vorteil einer solchen Vorgehensweise nachgewiesen werden (162). Vergleicht man diese Verfahren untereinander, besteht zwischen der Läsionspräparation mittels CB versus der RA nach 2 Jahren Beobachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied in der Überlebens- und Reinfarktrate sowie der erneuten Revaskularisationsrate des Zielgefäßes mit 3,9 % versus 3,4 % (kardialer Tod), 6,0 % versus 5,6 % (Myokardreinfarkt) und 11,4 % versus 13,8 % (TVR) (182). Im Falle der Anwendung der RA beim akuten Koronarsyndrom ist die Rate an Zielgefäßversagen nach 2 Jahren in etwa doppelt so hoch wie bei chronischem Koronarsyndrom mit 28,9 % versus 14,5 % (182). Die RA bleibt in der jetzigen Form aufgrund ihres hohen Material- und Schulungsaufwands voraussichtlich ein sog. „bailout“-Verfahren, d. h. ein Verfahren, welches nur in Fällen ohne geeignetes Alternativverfahren zur Anwendung kommt.

Darüber hinaus besteht bei der Verwendung dieser Verfahren das allgemeine technische Problem der sog. „crossability“, d.h. des Überquerens der Läsion mit den jeweiligen Spezialkathetern, was in speziellen Konstellationen signifikant häufiger nicht gelingt. Situationen, in denen dieses Problem bei dem speziell hier betrachteten Wolverine™ Cutting Ballon erwartet werden muss, wurden in einer kürzlichen Studie mit über 500 Anwendungen herausgearbeitet (268). Unabhängige Prädiktoren sind in dem Fall Läsionen in Nicht-LAD-Koronargefäßen und eine allgemeine Vorgeschichte mit bereits stattgehabten Koronarinterventionen.

## 5.2 Studienbezogene Diskussion

In der hiesigen Kohorte ließ sich eine Gesamterfolgsrate von 85,06 % beobachten. Prozedurerfolg wurde in 95,24 % der Fälle in der IVL-Gruppe bzw. reziprok Strategieversagen in 4,76 % beobachtet. Die Erfolgsrate ist höher als in den vorangegangenen Studien (7,117,198,212,237,249,269,270). Eine Studie mit ähnlich hoher Erfolgsrate ist die French Shock Initiative Studie (218). Eine gepoolte Analyse aller Patienten der Disrupt CAD I-IV Studien zeigte eine Gesamterfolgsrate von 92,4 % (7). Jedoch war dort der Prozedurerfolg definiert als residuale In-stent-Stenose von weniger als 30 % statt weniger als 20 % und alle Patienten mit In-stent-Restenose wurden ausgeschlossen (7). Demgegenüber zeigten Aksoy und Kollegen eine Gesamterfolgsrate von 78,2 % bzw. 82,5 % in einer IVL-Studienkohorte, welche ISR mitbeinhaltete (237,249). Die bessere Erfolgsrate in der Dissertations-eigenen Studie verglichen mit den zitierten Studien könnte durch die unterschiedlichen Patientencharakteristika bedingt sein. In den übrigen Studien war der Anteil der schwer kalzifizierten Läsionen (82,5 - 97,0 %) höher als in dieser Registerstudie (76,7 %) (7,237,249).

In der MB-Gruppe wurde ein Strategieversagen in 22,34 % der Fälle beobachtet. Diese Rate ist leicht höher als in anderen Studien. Hier sind Raten bei alleiniger Anwendung der MB ohne Zuhilfenahme sequentiell bzw. kombiniert angewandter zusätzlicher Plaquemodifikationsverfahren zwischen 18,5 und 19 % beschrieben (146,185,267). Demgegenüber zeigen die Daten einer kürzlich veröffentlichten Studie eine entsprechende Residualstenose in 2,7 % der Fälle nach MB (185). Jedoch war auch in dieser Studie die Residualstenose definiert als Stenose > 30 % und zusätzlich war eine komplementäre RA erlaubt. Darüber hinaus wurden Patienten mit aorto-ostialer Stenose wie auch Patienten mit ISR ausgeschlossen. Daher sind die Daten aus (185) nicht vergleichbar mit dieser Dissertation. Die größte Studie mit MB, die "Cutting Balloon Global Randomized Trial"-Studie, randomisierte eine Gesamtheit von 1238 Patienten in einen Studienarm mit MB und einen Arm mit semi-compliant Ballondilatation. Jedoch wurde diese Studie vor mehr als 20 Jahren durchgeführt und die Stentimplantation war damals im Gegensatz zu heute ein „bail-out“-Verfahren, d. h. sie wurde als letztes Rettungsmanöver bei der PCI verwendet. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einer relevanten Residualstenose wurde zudem nicht herausgearbeitet bzw. berichtet (271). Die Autoren berichten lediglich insgesamt von einer durchschnittlichen Residualstenose von 29 % ± 14 % nach MB (271).

Der geringfügig höhere Anteil an Strategieversagen der MB in der hiesigen Kohorte verglichen mit der IVL könnte durch die höhere ISR-Rate in diesem Arm bedingt sein. ISR sind oft durch eine inadäquate Läsionsvorbereitung bedingt, bei der schwere Koronarverkalkung die vollständige Stentexpansion verhindert. Dies wurde in den o. g. Studien nicht untersucht.

Eine der Hauptkenntnisse dieser Registerstudie lag in der Beobachtung, dass Patienten mit MB-Therapie signifikant größere Residualstenosen zurückbehielten als Patienten mit IVL-Therapie, insbesondere im Falle der In-stent-Restenose. In Bezug auf die In-stent-Restenosen steht in deren Behandlung ganz allgemein neben der alleinigen Ballondilatation die Applikation eines medikamentenbeschichteten Ballons (drug-coated balloon, DCB) oder die erneute Implantation eines DES zur Verfügung. Die Behandlung der In-stent-Restenose mittels DES oder DEB – Applikation ist bekanntermaßen einer alleinigen Ballon-Angioplastie überlegen (32,272–274).

Insgesamt kann man trotz aller Gruppenunterschiede postulieren, dass die signifikant niedrigere Rate an Residualstenosen bzw. das bessere angiographische Ergebnis in der IVL-Gruppe verglichen mit der MB-Gruppe hauptsächlich den verschiedenen Wirkungsweisen und -mechanismen der beiden Verfahren geschuldet ist. Bei der IVL kann die generierte Schockwelle ebenso zu einem zirkumferentiellen wie auch transmuralen Kalkbruch bzw. -frakturierung führen und dadurch die Gefäßcompliance im stenosierte Bereich auch über die Wandschichten hinweg positiv beeinflussen, siehe Abbildung 29 (8,192). Die hier frei gesetzte Energie entspricht umgerechnet in etwa 50 atm und damit mehr als bei der Anwendung der MB üblich. Neuere Studien legen nahe, dass zwei weitere zusätzliche Effekte der IVL auf Gewebsebene eine noch größere Bedeutung für die Verbesserung der Gefäßcompliance besitzen als die Bruchbildung, siehe Abbildung 39. Diese sind zum einen die Intimaeinrisse und zum anderen das sog. „de-bonding“, also das Lösen der Verbindung von Kalkplatten im Gewebe von dem umgebenden nicht-kalzifizierten Gewebe (275).

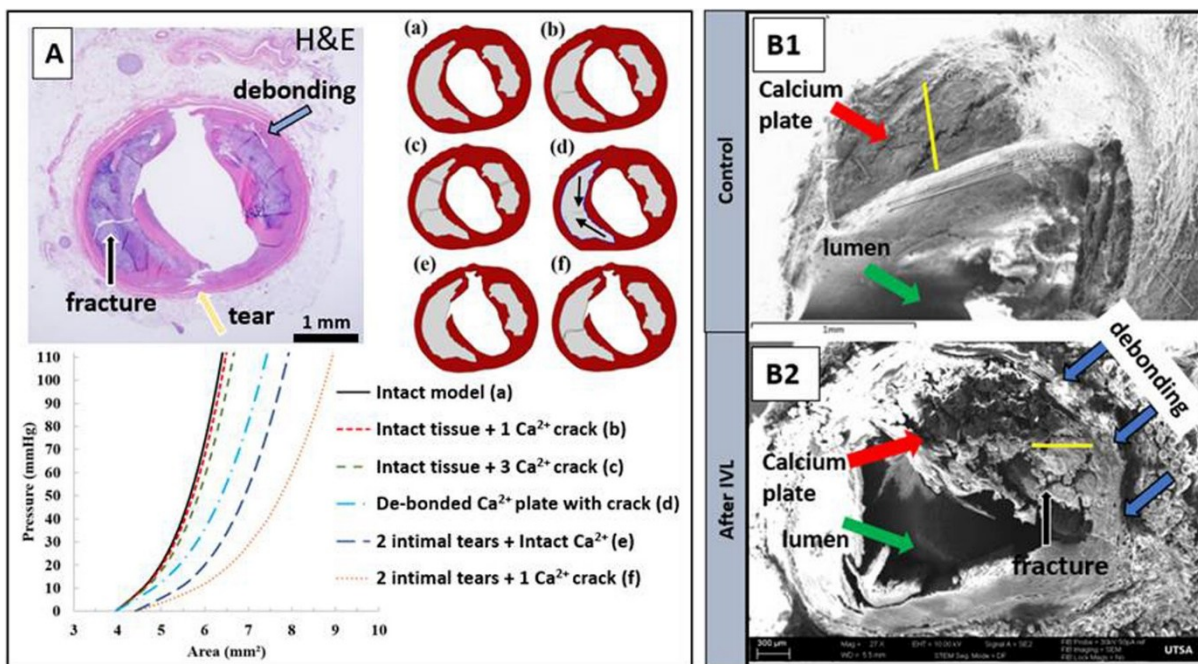


Abbildung 39 IVL-Effekte auf Gefäßkalk, adaptiert gemäß Creative Commons CC BY NC ND 4.0 aus (275). In A sieht man ein histologisch mittels Standardfärbung aufgearbeitetes Gewebspräparat mit Querschnitt eines Koronargefäßes mit gleichzeitigem Auftreten von Frakturen, Einrissen und „de-bonding“, markiert durch

*unterschiedliche Pfeile auf den verkalkten Plaque. Schematisch sind rechts daneben ebenfalls Querschnitte gezeigt mit unterschiedlichen Effekten, die über ein Finite-Elemente-Modell berechnete Abhängigkeiten des Lumenflächengewinns nach IVL-Anwendung links unten im entsprechenden Diagramm je nach Art und Anzahl sowie möglicher Kombinationen anzeigt. Je mehr Effekte und je größer die Anzahl dieser Effekte desto weiter verschieben sich die Kurven nach rechts, was bedeutet, dass bereits bei niedrigeren Ballondrücken ein größerer Gewinn erzielt werden kann. In B1 und B2 sind elektronenmikroskopische Aufnahme dieser Effekte mit spektroskopischem Nachweis der chemischen Elemente einer Kalkplatte (die gelbe Linie markiert den Durchmesser) vor und nach IVL-Anwendung abgebildet. Mittels der grünen Pfeile sind die visuellen Veränderungen des Gefäßlumens dargestellt.*

Im wirktechnischen Gegensatz dazu erlaubt das Vorhandensein der spezifischen Oberflächenelemente der cutting bzw. scoring Ballons als kombinierte Technik aus Dilatation und Schneiden eine effektive Dilatation bei geringeren Inflationsdrücken (146). Verglichen mit Superhochdruckballons erzielen Scoring Ballons in der Läsionsvorbereitung kalzifizierter Stenosen vergleichbare Stentausdehnungen in der intravaskulären Bildgebung (185). Ebenso erwies sich der CB der Firma Boston Scientific in der randomisierten COPS-Studie aus dem Jahr 2022 als überlegen im Vergleich zum Non-Compliant-Ballon bei gutem Sicherheitsprofil in der Anwendung (276). Zusätzlich sollen der Theorie nach die regelhaft auftretenden reaktiven Prozesse der Re-Stenosierung und die dilatativen Gefäßverletzungen auf den mikrotomierten Winkelbereich des Gefäßquerschnitts begrenzt bleiben und somit insgesamt geringer ausfallen(41).

Kürzlich veröffentlichte Studien zeigten, dass die Anwendung der IVL-Therapie bei Patienten mit Koronarkalk hohe Prozedurerfolgsraten und geringe Komplikationsraten besitzt (7,198,212,269). Während die MB in einer kontrollierten, effektiven Inzision bzw. lokalen Impression der kalzifizierten Läsion mündet (146,185,267,271,277), kann die IVL die gesamte Zirkumferenz des Gefäßes erreichen, indem Schallwellen in mechanische Energie umgewandelt werden. Dies hat sich als effektiv beim Aufbrechen von oberflächlichem und tief in der Gefäßwand und deren Umgebung verankertem Kalk erwiesen (7,198,212,269). Die niedrigen Inflationsdrücke von 4-6 atm (171) könnten aufgrund der bekannten generellen Abhängigkeit der Komplikationsrate mit der Höhe dieses Druckes darüber hinaus der Hauptvorteil der IVL im Hinblick auf ausreichende Komplikationskontrolle im direkten Vergleich sein. Bei allen anderen Verfahren sind dagegen zweistellige Druckwerte üblich.

Die IVL war der MB auch in der ISR-Subgruppe in der hiesigen primären Endpunktanalyse überlegen unter Berücksichtigung des mathematisch allgemein zu erwartenden statistischen Genauigkeitsverlustes bei Subgruppenanalysen. Allgemein sind bei Patienten mit ISR die interventionellen Therapieoptionen begrenzt und zielen auf eine möglichst komplette Stentausdehnung ab. Obwohl IVL einen sog. "off-label"-Gebrauch bei Patienten mit ISR darstellt, da diese Subgruppe, wie bereits erwähnt, in den ursprünglichen Zulassungsstudien nicht eingeschlossen wurde, könnte sein Wirkmechanismus hier klar vorteilhaft sein verglichen mit MB. Dies wurde auch in einer Metaanalyse von 13 kürzlichen Studien bestätigt, in denen IVL bei Stentunterexpansion aufgrund schweren Koronarkalks

erfolgreich verwendet wurde (117,151,249,270,278). Der Erfolg der IVL im Falle einer vorliegenden Stentunterexpansion wird durch die über die Schichten der Stentstreben hinausreichende Tiefenwirkung erklärt (8). Die in dieser Registerstudie beobachtete Erfolgsrate bei Patienten mit IVL im ISR-Setting ist höher als in anderen Registerstudien (117,249,270). Jüngst publizierte Daten des Crunch Registers zeigten eine Erfolgsrate von 96,9 %, wenn die Residualstenose als < 50 % definiert wurde und 53,1 %, wenn sie als < 20 % definiert wurde. Dies galt für Patienten mit einer initialen Stentunterexpansion und hiernach erfolgter Anwendung von IVL (117). Jedoch wurden in dieser Studie IVL bei mehr als 40 % der Fälle direkt im Anschluss an die DES-Implantation als sog. „bail-out“-Strategie verwendet. Die Autoren beobachteten, dass sich die „bail-out“-IVL-Therapie direkt nach Stentimplantation negativ auf die weitere erzielte Lumenvergrößerung auswirkt (117). Dies kann die signifikanten Ergebnisunterschiede verglichen mit der hiesigen Kohorte erklären, denn hier traten ISR ausschließlich bei Patienten auf, die ihre DES-Implantation in der weiter zurückliegenden Vergangenheit erhielten und keine der Patienten wurde im bail-out-Verfahren behandelt. Darüber hinaus waren in der CRUNCH-Studie Mehrfach-Stentschichten bei mehr als 20 % der Fälle vorhanden. Dies war in der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie nicht ermittelt worden. Dennoch bleibt festzuhalten, dass die Akutbehandlung der Stentunterexpansion immer als schwieriger zu erachten ist als die Prävention der Stentunterexpansion.

Um die möglichen Einflussfaktoren auf den Strategieerfolg weiter herauszuarbeiten, wurde der hiesigen Registerstudie eine Analyse der Häufigkeit der angewandten Vor- und Nachdilatationen sowie eine Analyse der verwendeten Dilatationsdrücke durchgeführt. Die Vordilatationsrate von 76,6 % in der IVL-Gruppe war höher als bei Patienten in anderen, neueren Studien (41-70 %) (7,117,249). Darüber hinaus fand eine Vordilatation signifikant häufiger bei Patienten in der IVL-Gruppe als in der MB-Gruppe statt. Dies könnte an der Herstellerempfehlung liegen, die Ballongröße im Verhältnis 1:1 zur Stentgröße bei der IVL zu wählen. Daher war es öfter notwendig die Läsion vorzudilatieren. Zudem reichen das Spitzenprofil und das Ballon „crossing“ Profil des IVL-Katheters von 0,043“ bis 0,046“. Beide sind zudem geringfügig breiter im Vergleich zu aktuellen Standardballonkathetern. Hierdurch kann eine Vordilatation zur leichteren Einführ- und Positionierbarkeit notwendig werden, insbesondere bei höhergradigen Stenosen (8,191). Die hohe Rate an Vordilatationen kann darüber hinaus dem „real-world“-Szenario zugeschrieben werden, in welchem der Gebrauch der MB und insbesondere der IVL durch den Interventionalisten in den allermeisten Fällen nur nach Versagen der Standardtherapie folgte. Obwohl hier eine höhere Vordilatationsrate vorliegt, kann dieser Umstand nicht allein die besseren angiographischen Ergebnisse erklären. Dies konnte durch die primäre Endpunktanalyse der Patienten mit versus ohne Strategieerfolg bestätigt werden. Hier hatte weder die Häufigkeit noch die Höhe des Drucks der Vordilatation einen positiven Einfluss auf das angiographische Ergebnis und führte zu keiner signifikant

unterschiedlichen Verteilung der beiden Parameter in den Gruppen mit und ohne Strategierfolg. Dies ließ sich ebenso in Bezug auf die ISR-Subgruppe darstellen.

Die Rate der Nachdilatation in der IVL-Gruppe betrug 89,29 %. Andere IVL-Studien berichten hier über Werte von 47,4 % bis 94,1 % bei einer breiten Variabilität in der Inzidenz der Nachdilatation als solche (7,212,249,269). In beiden Gruppen wurde ein hoher Anteil der Nachdilatationen mit jeweils hohen Dilatationsdrücken durchgeführt. Auch hier gilt, dass dies keinen positiven Effekt auf das angiographische Ergebnis in der diesbezüglichen Vergleichsanalyse der Residualstenosen kleiner und größer 20 % in der hiesigen Kohorte aufwies.

Während der 6-monatigen Nachbeobachtung gab es keine signifikanten Unterschiede im sekundären Endpunkt der einzelnen sowie aller zusammengefassten MACE. Es ließ sich hier insgesamt eine 6-Monats-MACE-Rate von 24,47 % bei Patienten mit MB und 14,29 % bei Patienten mit IVL beobachten. Der größte Anteil war die Rate an TVR in beiden Gruppen. Kürzliche Studien zeigen ähnliche Resultate bei schwerer Koronarkalzifikation (162). Abdel-Wahab et al. berichteten von einer MACE-Rate von 24,2 % bei Patienten mit schwerem Koronarkalk und Standard PCI Prozeduren verglichen mit 28,3 % bei Patienten, die einer RA unterzogen wurden (162). Wegen der unterschiedlich definierten sekundären Endpunkte und Nachbeobachtungsdauer können die hier erhobenen Daten nicht vollständig mit anderen Studien verglichen werden. Darüber hinaus sind Langzeitbeobachtungsdaten aufgrund der neuartigen IVL-Technik im Anwendungsgebiet der Koronarien rar. Die bis dato umfangreichste Studie mit Langzeitdaten ist aus dem Jahr 2022 und berichtet von 641-Tage-MACE-Raten von 13,8 % (279). Weitere Studien weisen eine MACE-Rate im 222-Tage-Follow-up von 2,6 % (280) bzw. eine 20-Monate-MACE-Rate von 5,6 % (281) auf. Jedoch ist die 30-Tage MACE-Rate von 4,76 % in der IVL-Gruppe dieser Registerstudie vergleichbar mit den gepoolten Daten der DISRUPT CAD Studien (7,3 %) (7) und den 2023 veröffentlichten Registerdaten aus England mit einer entsprechenden MACE-Rate zwischen 0 und 3,7 % (282). In der PREPARE-CALC Studie betrug die kumulative sog. Zielläsionsrevaskularisations- bzw. TLR-Rate und die TVR-Rate 15 % nach 9 Monaten bei Patienten, die mit MB behandelt wurden (267). TLR und TVR beschreiben hierbei alle bei erneuten Koronarangiographien getroffenen Maßnahmen zur Wiederherstellung der Gefäßoffenheit bei spätem Lumenverlust, im ersten Fall an der ursprünglich mittels PCI behandelten Stenose, im letzten Fall im gesamten Gefäßverlauf der Ursprungsstenose. Die genannte Rate von 15 % ist geringfügig kleiner als die 19,15 % nach 6 Monaten in der MB-Gruppe der dieser Dissertation zugrundeliegenden Studie. Jedoch wurden Patienten mit ISR in der PREPARE-CALC Studie ausgeschlossen. Insgesamt reflektiert die relative hohe Rate an 6-Monate-MACE-Ereignissen in beiden Gruppen wiederum das Vorhandensein eines

“real-world“-Szenarios mit einer Patientenkohorte im fortgeschrittenem Alter, die überwiegend mit schwer kalzifizierten Koronararterien ausgestattet sind.

Eine weitere Erkenntnis aus diesem Register ist die signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen bezogen auf die Intensität der Angina pectoris und der Dyspnoe während der Nachbeobachtung. Patienten in der IVL-Gruppe waren in beiden Aspekten signifikant weniger symptomatisch verglichen mit den Patienten aus der MB-Gruppe. In einer retrospektiven Studie, die im Jahr 2022 veröffentlicht wurde, zeigte die Anwendung der IVL in der Nachbeobachtungszeit von im Mittel 306 Tagen eine Reduktion um 53 % des Durchschnitts-CCS-Scores als Maß für den subjektiven Schweregrad der wahrgenommenen Brustenge (283). Es kann postuliert werden, dass die signifikant höhere Rate an Symptombefreiheit der größeren Erfolgsrate in Bezug auf das angiographische Ergebnis beigemessen werden kann. Höhergradige Residualstenosen können für größere residuale Symptomlast verantwortlich sein. In diesem Zusammenhang konnte eine kürzlich veröffentlichte prospektive multizentrische Pilotstudie an 144 Patienten mit stabiler KHK bzw. chronischem Koronarsyndrom offenlegen, dass eine PCI effektiv die Prävalenz von Dyspnoe vermindert, was anhand einer Reduktion von 73 % auf 54 % im Vorher-Nachher-Vergleich gezeigt wurde (284).

Die vorliegende Studie ist die erste, die in einer “all-comers“-Population zeigt, dass IVL zu einem besseren angiographischen Ergebnis und einer höheren Symptombefreiheit führt im direkten Vergleich zur MB mit moderat bis schwer kalzifizierten Koronarstenosen. In der Nachbeobachtungsperiode wurden keine signifikanten Unterschiede im sekundären MACE-Endpunkt festgestellt. Obwohl IVL tendenziell zu geringeren TVR- und MACE-Raten führt, waren die Unterschiede nach 6 Monaten nicht von statistischer Signifikanz. Als mögliche Erklärung für das bessere angiographische Ergebnis der IVL kann die größere und homogenere minimale Stentfläche dienen, die eine bessere Stentanlage an die Gefäßwand ermöglicht. Dies übersetzte sich schon in der Disrupt CAD III Studie in ein geringeres Restenoserisiko (203). Erklärbar ist dies durch den potentiellen Vorteil einer gleichmäßigen Energieverteilung und daher gleichmäßigen Plaquemodifikation, welche die Asymmetrie und Exzentrizität reduziert. Nichtsdestotrotz wurden auch nach IVL weiterhin Asymmetrie und Exzentrizität gefunden (161). Eine weitere direkte Vergleichsanalyse der IVL mit der RA erbrachte bei der RA einen größeren akuten Lumengewinn in der OCT und bei der IVL eine größere Anzahl und Länge der Kalkfrakturierungen (240).

Insgesamt lässt sich bezogen auf das angiographische Ergebnis ein Benefit in der Verwendung der IVL-Technik zur Läsionsvorbereitung annehmen. In einer jüngst veröffentlichten OCT-Studie erscheint die Kalziumlänge als eine Messgröße für die Kalklast der wichtigste aus der OCT abgeleitete Prädiktor der späteren minimalen Stentfläche zu sein,

wohingegen die Stentexpansion hauptsächlich durch die Stentlänge determiniert wird (285). Da in den aktuellen Reviews zur Behandlung kalzifizierter Läsionen bei Kalziumlängen über 5 mm der Einsatz der IVL favorisiert wird, wird hier die Bedeutung dieser beiden Parameter Kalziumlänge und minimale Stentfläche noch einmal unterstrichen. Aufgrund der geringen Anzahl an durchgeführten IVUS/OCT konnten in dieser Dissertationsstudie leider keine Daten zur weiteren Untersuchung dieses Phänomens erhoben werden.

### 5.2.1 Einschränkungen

Die vorgelegte Studie ist nicht-randomisiert und nur an einer begrenzten Patientenzahl durchgeführt worden. Statistische Methoden wie das sog. "propensity score matching" als paarweise Zuordnung von Patienten nach Neigungsscore und daraus ableitende Analysen wurden daher nicht vollzogen. Randomisierte Vergleichsstudien der verschiedenen Läsionsmodifikationen mit der IVL werden dringend benötigt, welche den immanenten Effekt der Stichprobenverzerrung in „all-comers“ Registerstudien nicht beinhalten. Jedoch helfen Beobachtungsdaten wie in dieser Studie um Endpunkte in größeren randomisierten Studien zu definieren. Hier wäre z. B. der Einschluss von Endpunkten zur Lebensqualität als sinnvoll zu erachten unter Betrachtung der in diesem Register festgestellten signifikanten Unterschiede in der Ausprägung der kardialen Symptomatik bei IVL-Patienten im Vergleich zu MB-Patienten. Ein Register kann nicht die individuellen, Untersucher-basierten Entscheidungen kontrollieren. Wichtige Schritte während der Läsionsvorbereitung wie die Vor- und Nachdilatation, der angewandte Druck und die Wahl zwischen DES und DEB wurden zur Untersucherdisposition gestellt. Dies kann die Ergebnisse je nach vorbestehender Untersucherpräferenz beeinflusst haben.

Darüber hinaus war eine systematische intravaskuläre Bildgebung und Angiographie während der Nachbeobachtungsphase nicht verfügbar. Jedoch spiegelt dies die Situation der realen Welt dieses Registers wider. Die Läsionscharakterisierung basierte ausschließlich auf den angiographischen Daten, hauptsächlich aufgrund fehlender etablierter und vergleichbarer Scores für Kalkplaques. Die systematische Erhebung von kardialen Biomarkern vor und nach der Prozedur war nicht verpflichtend und fand an unterschiedlichen Zeitpunkten sowie regelhaft nur im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms statt.

## 6 Zusammenfassung

### 6.1 Schlussfolgerung

Die Läsionsvorbereitung mittels IVL resultiert in einer signifikant niedrigeren Rate von Residualstenosen bei Patienten mit kalzifizierten Koronarstenosen verglichen mit aktuellen Verfahren der MB in einer „all-comers“-Population. Dies könnte zur beobachteten höheren Rate an Symptomlinderung beigetragen haben.

Initial ermutigende 6-Monats-Nachbeobachtungsdaten zeigen eine numerisch niedrigere MACE-Rate, die sich jedoch nicht in einen signifikanten Unterschied in der außerhalb des Rahmens dieser Dissertation weitergeführten Langzeit-Analyse transportieren konnte (247).

Bezogen auf die Effekte der IVL auf die Mikrozirkulation lässt sich nach aktueller Datenlage kein Auftreten von slow- bzw. no-reflow Phänomenen festhalten (161,203,286), verglichen mit Inzidenzen von 0,0 bis 2,5 % bei der RA (287). Erklärbar wird dies dadurch, dass große Kalkfragmente, die durch die IVL entstehen, an Ort und Stelle verbleiben (161).

Aufbauend auf diesen Ergebnissen braucht es größere, randomisierte Studien zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit der verschiedenen, aktuell verfügbaren Methoden der Läsionsvorbereitung zur Behandlung moderat bis schwer verkalkter Koronarstenosen. Im Zuge dessen wurde nun eine randomisierte, multizentrische Studie (ISAR-WAVE), initiiert durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), ins Leben gerufen (288).

Solche direkten, möglichst prospektiven und randomisierten Vergleichsstudien zwischen den Atherektomieverfahren werden auch in zahlreichen Übersichtsarbeiten gefordert, insbesondere in Bezug auf die Kosteneffektivität als Maß für die Wirtschaftlichkeit und damit letztlich auch der Verfügbarmachung von innovativen interventionellen Verfahren für den Arzt im klinischen Alltag durch eine entsprechende Kostenerstattung. Diese wird erst dann für die Breite der Bevölkerung potentiell im Sinne einer weiteren Verbesserung der Versorgungsqualität wirksam werden können, wenn im direkten Vergleich auf wissenschaftlich höchstmöglichem Niveau vorteilhafte Nutzen-Risiko-Relationen in der jeweiligen spezifischen Anwendung in spezifischen Szenarien nachgewiesen werden können (289).

Ein entsprechender Antrag wurde 2022 beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) gestellt, durchlief bereits erfolgreich das Genehmigungsverfahren und realisierte sich in einer Änderung in der abrechnungstechnisch relevanten G-DRG 2023 mit deutlich höheren Vergütungen für den Fall der IVL mit DES-Implantation, alleine oder in Kombination mit RA und/oder IVUS/OCT, als ein weiterer Schritt auf dem Weg des Transfers von empirischer Wissenschaft zu angewandter Medizin (290).

## 7 Literaturverzeichnis

1. On Topaz. Debulking in Cardiovascular Interventions and Revascularization Strategies [Internet]. Elsevier; 2022 [zitiert 7. Mai 2022]. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20190017797>
2. Turina M, Grüntzig A, Krayenbühl C, Senning A. Percutaneous transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg.* Juni 1979;27(3):199–201.
3. Valdes PJ, Akbar H, Kahloon RA, Diaz MA. Intracoronary Stents. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 6. August 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507788/>
4. Barbato E, Shlofmitz E, Milkas A, Shlofmitz R, Azzalini L, Colombo A. State of the art: evolving concepts in the treatment of heavily calcified and undilatable coronary stenoses – from debulking to plaque modification, a 40-year-long journey. *EuroIntervention.* August 2017;13(6):696–705.
5. Leick J, Werner N, Mangner N, Panoulas V, Aurigemma C. Optimized patient selection in high-risk protected percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol.* 8. Dezember 2022;24(Suppl J):J4–10.
6. Atkinson TM, Ohman EM, O'Neill WW, Rab T, Cigarroa JE. A Practical Approach to Mechanical Circulatory Support in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: An Interventional Perspective. *JACC Cardiovasc Interv.* 9. Mai 2016;9(9):871–83.
7. Kereiakes DJ, Di Mario C, Riley RF, Fajadet J, Shlofmitz RA, Saito S, u. a. Intravascular Lithotripsy for Treatment of Calcified Coronary Lesions: Patient-Level Pooled Analysis of the Disrupt CAD Studies. *JACC Cardiovasc Interv.* 28. Juni 2021;14(12):1337–48.
8. Kassimis G, Didagelos M, De Maria GL, Kontogiannis N, Karamasis GV, Katsikis A, u. a. Shockwave Intravascular Lithotripsy for the Treatment of Severe Vascular Calcification. *Angiology.* September 2020;71(8):677–88.
9. Jadhav KP, Kavalipatu KNR, Kuchulakanti PK, Reddy RP, Athuluri R, Prakash G, u. a. Coronary Artery Calcification: From Cell to Stent—A Review. *Indian J Clin Cardiol.* Juni 2021;2(2):97–109.
10. Virchow R. Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI--Atheromatous affection of arteries. 1858. *Nutr Rev.* Januar 1989;47(1):23–5.
11. Siegenthaler W, Blum HE, Herausgeber. *Klinische Pathophysiologie* [Internet]. 9. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006 [zitiert 18. Juli 2023]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-004-134448>
12. <http://www.scientificanimations.com>. English: 3D medical animation still showing reduced blood flow in preventing the heart muscle from receiving enough oxygen. [Internet]. 2019 [zitiert 5. September 2023]. Verfügbar unter: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronary\\_Artery\\_Disease.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronary_Artery_Disease.jpg)

13. BruceBlas. English: Illustration of the heart with normal and partially-blocked vessels. [Internet]. 2016 [zitiert 5. September 2023]. Verfügbar unter: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronary\\_Artery\\_Disease.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronary_Artery_Disease.png)
14. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control [Internet]. [zitiert 4. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241564373>
15. Deutsche Herzstiftung e. V. Deutscher Herzbericht 2020 [Internet]. [zitiert 4. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <https://leitlinien.dgk.org/2020/deutscher-herzbericht/>
16. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. [zitiert 9. September 2023]. Ischämische Herzkrankheiten. Verfügbar unter: [https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=9103](https://www.gbe-bund.de/gbe/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9103)
17. Herold G. Innere Medizin 2023. Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2022. 1003 S.
18. NHLBI. English: The illustration shows a normal artery with normal blood flow (figure A) and an artery containing plaque buildup (figure B). [Internet]. 2008 [zitiert 5. September 2023]. Verfügbar unter: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Atherosclerosis\\_diagram.gif](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Atherosclerosis_diagram.gif)
19. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, u. a. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 14. Januar 2020;41(3):407–77.
20. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. 2020 [zitiert 4. Dezember 2022]. Herzpatienten in Deutschland: Gute Versorgung. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/216853/Herzpatienten-in-Deutschland-Gute-Versorgung>
21. (idw) Nachrichten Informationsdienst Wissenschaft. Herzbericht: Weniger Sterbefälle durch Herzinfarkt und Herzschwäche – keine Entwarnung [Internet]. [zitiert 4. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <https://nachrichten.idw-online.de/2020/11/13/herzbericht-weniger-sterbefaelle-durch-herzinfarkt-und-herzschwaechke-keine-entwarnung>
22. Deutsche Herzstiftung e. V. Jahresbericht 2022 der Herzstiftung [Internet]. 2020 Okt [zitiert 4. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <https://herzstiftung.de/system/files/2023-06/JB22-Jahresbericht.pdf>
23. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. 2020 [zitiert 1. Januar 2024]. Herzbericht zeigt gute herzmedizinische Versorgung – auch während der Pandemie. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/118306/Herzbericht-zeigt-gute-herzmedizinische-Versorgung-auch-waehrend-der-Pandemie>
24. Zeiher A. Jahresbericht 2019 der DGK [Internet]. 2020 [zitiert 4. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <https://dgk.org/news/jahresbericht-2019-der-dgk-erschiene/>
25. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, u. a. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. Lancet Lond Engl. 23. April 2011;377(9775):1409–20.

26. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, u. a. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet Lond Engl.* 20. Juni 2015;385(9986):2465–76.
27. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, u. a. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 25. Juli 2016;9(14):1419–34.
28. Chhabra L, Zain MA, Siddiqui WJ. Angioplasty. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 6. August 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499894/>
29. Payne MM. Charles Theodore Dotter. The father of intervention. *Tex Heart Inst J.* 2001;28(1):28–38.
30. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med.* 20. Mai 2003;138(10):777–86.
31. Patel S, Svermova T, Burke-Gaffney A, Bogle RG. Drug-eluting balloons with provisional bail-out or adjunctive stenting in de novo coronary artery lesions-a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diagn Ther.* April 2018;8(2):121–36.
32. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, u. a. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165.
33. Dong H, Hachinohe D, Nie Z, Kashima Y, Luo J, Haraguchi T, u. a. Comparison of Drug-Eluting Stent and Plain Old Balloon Angioplasty After Rotational Atherectomy in Severe Calcified and Large Coronary. *Int Heart J.* 30. März 2021;62(2):264–73.
34. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Wiste HJ, Singh M, Holmes DR. Trends in Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for Chronic Total Occlusions. *J Am Coll Cardiol.* April 2007;49(15):1611–8.
35. Kite T, Segaran A, Uddin A. 66 Clinical outcomes following elective Percutaneous Coronary Intervention (PCI) and Same Day Discharge (SDD): a retrospective cohort study. In: *Interventional Cardiology* [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and British Cardiovascular Society; 2019 [zitiert 20. Juli 2023]. S. A56–A56. Verfügbar unter: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2019-BCS.64>
36. Takahashi K, Serruys PW, Fuster V, Farkouh ME, Spertus JA, Cohen DJ, u. a. Redevelopment and validation of the SYNTAX score II to individualise decision making between percutaneous and surgical revascularisation in patients with complex coronary artery disease: secondary analysis of the multicentre randomised controlled SYNTAXES trial with external cohort validation. *The Lancet.* Oktober 2020;396(10260):1399–412.
37. Hamm C, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, u. a. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 1. Dezember 2009;97:925.

38. Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and Complications of Coronary Angiography: A Comprehensive Review. *Glob J Health Sci.* Januar 2012;4(1):65–93.
39. Bonzel et al. T. Perkutane Koronarinterventionen (PCI). *Clin Res Cardiol.* August 2008;97(8):513–47.
40. Nef HM, Achenbach S, Birkemeyer R, Bufe A, Dörr O, Elsässer A, u. a. Manual der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK): Teil 2: „Durchführung der perkutanen Koronarintervention“. *Kardiologe.* Dezember 2021;15(6):542–84.
41. Lapp H. Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken [Internet]. 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019 [zitiert 4. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/b-006-160381>
42. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, Jacobs AK, Kern MJ, King SB, u. a. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol.* 3. Januar 2006;47(1):e1-121.
43. Blausen Medical Communications Inc. Angioplasty - Balloon Inflating in Artery. See a full animation of this medical topic. [Internet]. 1997 [zitiert 5. September 2023]. Verfügbar unter: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen\\_0028\\_Angioplasty\\_BalloonInflated\\_01.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0028_Angioplasty_BalloonInflated_01.png)
44. Safian RD, Hoffmann MA, Almany S, Kahn J, Reddy V, Marsalese D, u. a. Comparison of coronary angioplasty with compliant and noncompliant balloons (the angioplasty compliance trial). *Am J Cardiol.* September 1995;76(7):518–20.
45. Seyithanoglu BY, Zaki Masud AR, Ergene O, Morris WM, Kozan O, Corbelli JC, u. a. Compliant vs non-compliant balloons. A prospective randomized study. *Jpn Heart J.* Januar 1998;39(1):45–54.
46. Ali R, Greenbaum A, Kugelmass A. A Review of Available Angioplasty Guiding Catheters, Wires and Balloons – Making the Right Choice. *Interv Cardiol Rev.* 1. Januar 2012;7:100.
47. Bonzel T, Hamm CH. Leitfaden Herzkatheter. Springer-Verlag; 2009. 235 S.
48. Mukherjee D, Mukherjee D, Bavry A, Bavry A, Mukherjee D, Mukherjee D, u. a., Herausgeber. *Interventional Cardiology* [Internet]. Oxford, New York: Oxford University Press; 2011. 304 S. (Oxford American Cardiology Library). Verfügbar unter: [https://mis.kp.ac.rw/admin/admin\\_panel/kp\\_lms/files/digital/Core%20Books/Nursing/Interventional%20Cardiology%20\(Oxford%20American%20Cardiology%20Library\)%201st%20Edition.Pdf](https://mis.kp.ac.rw/admin/admin_panel/kp_lms/files/digital/Core%20Books/Nursing/Interventional%20Cardiology%20(Oxford%20American%20Cardiology%20Library)%201st%20Edition.Pdf)
49. Wikimedia. File:Blausen 0034 Angioplasty Stent 01.png - Wikiversity [Internet]. 2014 [zitiert 6. September 2023]. Verfügbar unter: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen\\_0034\\_Angioplasty\\_Stent\\_01.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blausen_0034_Angioplasty_Stent_01.png)

50. Schmidt T, Abbott JD. Coronary Stents: History, Design, and Construction. *J Clin Med*. 29. Mai 2018;7(6):126.
51. Chhabra L, Zain MA, Siddiqui WJ. Coronary Stents. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 8. August 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507804/>
52. Pressestelle GKV-Spitzenverband. Faktenblatt Thema: Krankenhausmethoden mit Schadenspotenzial: - bioresorbierbare Stents in Koronargefäßen [Internet]. 2019 [zitiert 8. August 2023]. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/pressekonferenzen\\_gespraechе/2019\\_2/20190620\\_pk\\_methodenbewertung/4\\_2\\_Faktenblatt\\_bioresorbierbare\\_Stents.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/pressekonferenzen_gespraechе/2019_2/20190620_pk_methodenbewertung/4_2_Faktenblatt_bioresorbierbare_Stents.pdf)
53. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, u. a. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 8. März 2007;356(10):1030–9.
54. Bønaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygård O, u. a. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 29. September 2016;375(13):1242–52.
55. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, u. a. Safety and Efficacy of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Coronary Stents. *N Engl J Med*. 8. März 2007;356(10):998–1008.
56. Ullrich H, Olschewski M, Münzel T, Gori T. Coronary In-Stent Restenosis: Predictors and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 24. September 2021 [zitiert 26. Juli 2023]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2021.0254>
57. Stefanini GG, Holmes DR. Drug-Eluting Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med*. 17. Januar 2013;368(3):254–65.
58. Stone GW. Comparison of an Everolimus-Eluting Stent and a Paclitaxel-Eluting Stent in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Trial. *JAMA*. 23. April 2008;299(16):1903.
59. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, u. a. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J*. 7. Oktober 2015;36(38):2608–20.
60. ESC & EAPCI. Report Of The ESC-EAPCI Task Force On The Evaluation Of Coronary Stents Revision 1 30 november 2014 [Internet]. 2014 [zitiert 8. August 2023]. Verfügbar unter: [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Subspecialty/EAPCI/Documents/ESC\\_EAPCI\\_TF\\_StentEvaluationDocument\\_Revision\\_final-1.pdf?\\_ga=2.28404604.1329022798.1607353472-1381403871.1599141887](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EAPCI/Documents/ESC_EAPCI_TF_StentEvaluationDocument_Revision_final-1.pdf?_ga=2.28404604.1329022798.1607353472-1381403871.1599141887)
61. Sarno G, Lagerqvist B, Fröbert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, u. a. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of „new-generation“ drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J*. März 2012;33(5):606–13.

62. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Bacchi-Reggiani L, Smits PC, u. a. Long-Term Safety of Drug-Eluting and Bare-Metal Stents: Evidence From a Comprehensive Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 16. Juni 2015;65(23):2496–507.
63. Schömig A, Dibra A, Windecker S, Mehilli J, Suárez de Lezo J, Kaiser C, u. a. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2. Oktober 2007;50(14):1373–80.
64. Sakamoto A, Jinnouchi H, Torii S, Virmani R, Finn AV. Understanding the Impact of Stent and Scaffold Material and Strut Design on Coronary Artery Thrombosis from the Basic and Clinical Points of View. *Bioengineering.* 4. September 2018;5(3):71.
65. Axel DI, Kunert W, Göggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, u. a. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation.* 15. Juli 1997;96(2):636–45.
66. Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM, Heller PF, Kim DW, Ware M, u. a. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation.* 8. Mai 2001;103(18):2289–95.
67. Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest.* 15. November 1996;98(10):2277–83.
68. Steffel J, Tanner FC. Biological effects of drug-eluting stents in the coronary circulation. *Herz.* Juni 2007;32(4):268–73.
69. Tada T, Byrne RA, Simunovic I, King LA, Cassese S, Joner M, u. a. 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.* Dezember 2013;6(12):1267–74.
70. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. 2020 [zitiert 7. Januar 2024]. Koronarstentthrombosen – Prädiktoren und Prävention. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/213729/Koronarstentthrombosen-Praediktoren-und-Praevention>
71. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, u. a. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med.* 16. November 2006;355(20):2113–24.
72. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, u. a. 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.* 10. April 2012;59(15):1377–82.
73. Deutsche Herzstiftung e. V. Deutscher Herzbericht 2022 [Internet]. [zitiert 31. Dezember 2023]. Verfügbar unter: <https://epaper.herzstiftung.de/#0>

74. Deutsche Herzstiftung e. V. Deutscher Herzbericht 2021 [Internet]. [zitiert 8. August 2023]. Verfügbar unter: <https://herzstiftung.de/system/files/2022-09/DHB21-Herzbericht-2021.pdf>
75. Schöbel W. Wie sicher sind perkutane transluminale koronare Interventionen heute? J Für Kardiologie - Austrian J Cardiol. 30. März 2006;13(3):75–81.
76. IQTiG. Perkutane Koronarintervention (PCI) und Koronarangiographie (PCI) Prospektive Rechenregeln 2023. 2022 [zitiert 2. Januar 2024]. Verfahrensübersicht. Verfügbar unter: <https://iqtig.org/qs-verfahren/qs-pci/>
77. Rutsch W, Glicch V, Dübel HP, Borges A, Theres H, Laule M, u. a. Standards in der interventionellen Therapie der koronaren Herzkrankheit. Herz. 1. September 2002;27:481–501.
78. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. Eur Heart J. 1. Dezember 2005;26(23):2493–519.
79. Shanmugam VB, Harper R, Meredith I, Malaiapan Y, Psaltis PJ. An overview of PCI in the very elderly. J Geriatr Cardiol JGC. März 2015;12(2):174–84.
80. Ganesh Babu G, Malcolm Walker J, Yellon DM, Hausenloy DJ. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. Eur Heart J. 1. Januar 2011;32(1):23–31.
81. Yager N, Schulman-Marcus J, Torosoff M. Coronary anatomy and comorbidities impact on elective PCI outcomes in left main and multivessel coronary artery disease. Catheter Cardiovasc Interv. 1. September 2021;98(3):436–44.
82. Levenson\* B, Albrecht\* A, Göhring\* St, Haerer\* W, Herholz° H, Reifart\* N, u. a. 5. Bericht des Bundesverbandes Niedergelassener Kardiologen zur Qualitätssicherung in der diagnostischen und therapeutischen Invasivkardiologie 2003–2005. Herz Kardiovaskuläre Erkrank. 1. Januar 2007;32(1):73–84.
83. Mintz GS. What to Do About Late Incomplete Stent Apposition? Circulation. 8. Mai 2007;115(18):2379–81.
84. Romagnoli E, Gatto L, La Manna A, Burzotta F, Taglieri N, Saia F, u. a. Role of residual acute stent malapposition in percutaneous coronary interventions: The Malapposition CLI-OPCI Substudy. Catheter Cardiovasc Interv. 1. Oktober 2017;90(4):566–75.
85. Im E, Kim BK, Ko YG, Shin DH, Kim JS, Choi D, u. a. Incidences, Predictors, and Clinical Outcomes of Acute and Late Stent Malapposition Detected by Optical Coherence Tomography After Drug-Eluting Stent Implantation. Circ Cardiovasc Interv. Februar 2014;7(1):88–96.
86. Van Der Hoeven BL, Liem SS, Dijkstra J, Bergheanu SC, Putter H, Antoni ML, u. a. Stent Malapposition After Sirolimus-Eluting and Bare-Metal Stent Implantation in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Interv. April 2008;1(2):192–201.
87. Abouelnour A, Gori T. Intravascular imaging in coronary stent restenosis: Prevention, characterization, and management. Front Cardiovasc Med. 9. August 2022;9:843734.

88. Uren NG, Schwarzacher SP, Metz JA, Lee DP, Honda Y, Yeung AC, u. a. Predictors and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J.* Januar 2002;23(2):124–32.
89. Hassan AKM, Bergheanu SC, Stijnen T, van der Hoeven BL, Snoep JD, Plevier JWM, u. a. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. *Eur Heart J.* Mai 2010;31(10):1172–80.
90. Kume T, Okura H, Hayashi H, Yoshida K. Recurrence of late incomplete stent apposition after very late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation. *J Cardiol Cases.* Oktober 2012;6(4):e116–7.
91. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, u. a. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation.* 8. Mai 2007;115(18):2426–34.
92. Taniwaki M, Radu MD, Zaugg S, Amabile N, Garcia-Garcia HM, Yamaji K, u. a. Mechanisms of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Assessed by Optical Coherence Tomography. *Circulation.* 16. Februar 2016;133(7):650–60.
93. Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, Chabin X, Meneveau N, Cayla G, u. a. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J.* 14. April 2016;37(15):1208–16.
94. Kyodo A, Okura H, Okamura A, Iwai S, Kamon D, Hashimoto Y, u. a. Incidence and Characteristics of Incomplete Stent Apposition in Calcified Lesions: An Optical Coherence Tomography Study. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* August 2022;41:55–60.
95. Garg S, Serruys PW. Coronary Stents. *J Am Coll Cardiol.* August 2010;56(10):S43–78.
96. Räber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, u. a. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation.* 6. März 2012;125(9):1110–21.
97. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Dawkins KD, Grube E, Cutlip DE, u. a. Offsetting impact of thrombosis and restenosis on the occurrence of death and myocardial infarction after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation. *Circulation.* 5. Juni 2007;115(22):2842–7.
98. Modi K, Soos MP, Mahajan K. Stent Thrombosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 8. August 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441908/>
99. Moon JY, Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Evolution of Coronary Stent Technology and Implications for Duration of Dual Antiplatelet Therapy. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;60(4–5):478–90.
100. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, u. a. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 14. Januar 2018;39(3):213–60.

101. Arockiam S, Staniforth B, Kepreotis S, Maznyczka A, Bulluck H. A Contemporary Review of Antiplatelet Therapies in Current Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 5. Juli 2023;24(13):11132.
102. Patail H, Sharma T, Bali AD, Isath A, Aronow WS, Haidry SA. Dual antiplatelet therapy with concomitant anticoagulation: current perspectives on triple therapy. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2023;8:e13–8.
103. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, u. a. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 6. September 2016 [zitiert 6. August 2023];134(10). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000404>
104. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KKL, u. a. A Clinical Trial Comparing Three Antithrombotic-Drug Regimens after Coronary-Artery Stenting. *N Engl J Med.* 3. Dezember 1998;339(23):1665–71.
105. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, u. a. A Randomized Comparison of Antiplatelet and Anticoagulant Therapy after the Placement of Coronary-Artery Stents. *N Engl J Med.* 25. April 1996;334(17):1084–9.
106. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, Kiemeneij F, Emanuelsson H, Fontanelli A, u. a. Randomized Evaluation of Anticoagulation Versus Antiplatelet Therapy After Coronary Stent Implantation in High-Risk Patients: The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation.* 17. November 1998;98(20):2126–32.
107. Krishnamurthy A, Keeble C, Anderson M, Somers K, Burton-Wood N, Harland C, u. a. Real-world comparison of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Open Heart.* 2019;6(1):e000951.
108. Mohammad RA, Goldberg T, Dorsch MP, Cheng JWM. Antiplatelet therapy after placement of a drug-eluting stent: a review of efficacy and safety studies. *Clin Ther.* Dezember 2010;32(14):2265–81.
109. Pan C, Han Y, Lu J. Structural Design of Vascular Stents: A Review. *Micromachines.* 29. Juni 2021;12(7):770.
110. Lee MS, Banka G. In-stent Restenosis. *Interv Cardiol Clin.* April 2016;5(2):211–20.
111. Schühlen H, Kastrati A, Mehilli J, Hausleiter J, Pache J, Dirschinger J, u. a. Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement. *Am Heart J.* Februar 2004;147(2):317–22.
112. Magalhaes MA, Minha S, Chen F, Torguson R, Omar AF, Loh JP, u. a. Clinical Presentation and Outcomes of Coronary In-Stent Restenosis Across 3-Stent Generations. *Circ Cardiovasc Interv.* Dezember 2014;7(6):768–76.
113. Buchanan KD, Torguson R, Rogers T, Xu L, Gai J, Ben-Dor I, u. a. In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents Compared With a Matched Group of Patients With De Novo Coronary Artery Stenosis. *Am J Cardiol.* Juni 2018;121(12):1512–8.

114. Alraies MC, Darmoch F, Tummala R, Waksman R. Diagnosis and management challenges of in-stent restenosis in coronary arteries. *World J Cardiol.* 26. August 2017;9(8):640–51.
115. Alfonso F, Coughlan JJ, Giacoppo D, Kastrati A, Byrne RA. *EuroIntervention.* 2022 [zitiert 11. Januar 2024]. Management of in-stent restenosis. Verfügbar unter: <https://eurointervention.pconline.com/article/management-of-in-stent-restenosis>
116. Kassab K, Kassier A, Fischell TA. Intracoronary Lithotripsy Use for In-Stent Restenosis, Including Multilayer ISR. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* November 2022;44:10–3.
117. Tovar Forero MN, Sardella G, Salvi N, Cortese B, di Palma G, Werner N, u. a. Coronary lithotripsy for the treatment of underexpanded stents; the international&nbsp;multicentre CRUNCH registry. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 23. März 2022;EIJ-D-21-00545.
118. Sorini Dini C, Nardi G, Ristalli F, Mattesini A, Hamiti B, Di Mario C. Contemporary Approach to Heavily Calcified Coronary Lesions. *Interv Cardiol Rev.* 18. November 2019;14(3):154–63.
119. Barbato E, Gallinoro E, Abdel-Wahab M, Andreini D, Carrié D, Di Mario C, u. a. Management strategies for heavily calcified coronary stenoses: an EAPCI clinical consensus statement in collaboration with the EURO4C-PCR group. *Eur Heart J.* 19. Mai 2023;ehad342.
120. Wong ND, Kouwabunpat D, Vo AN, Detrano RC, Eisenberg H, Goel M, u. a. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: Relation to age and risk factors. *Am Heart J.* Februar 1994;127(2):422–30.
121. Goel M, Wong ND, Eisenberg H, Hagar J, Kelly K, Tobis JM. Risk factor correlates of coronary calcium as evaluated by ultrafast computed tomography. *Am J Cardiol.* 15. Oktober 1992;70(11):977–80.
122. Shlofmitz E, Zafar N, Khalid N. Calcified Plaque. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 5. September 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539863/>*
123. Neleman T, Ziedses des Plantes AC, Daemen J. Coronary lithotripsy - a state of the art review. *Trends Cardiovasc Med.* Mai 2023;33(4):215–22.
124. Gardiner R, Muradagha H, Kiernan TJ. Intravascular lithotripsy during percutaneous coronary intervention: current concepts. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* April 2022;20(4):323–38.
125. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res.* 10. November 2006;99(10):1044–59.
126. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 1. Mai 2017;10(5):582–93.

127. Bamford P, Collins N, Boyle A. A State-of-the-Art Review: The Percutaneous Treatment of Highly Calcified Lesions. *Heart Lung Circ.* Dezember 2022;31(12):1573–84.
128. Aldana-Bitar J, Karlsberg RP, Budoff MJ. Dealing with calcification in the coronary arteries. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* April 2023;21(4):237–40.
129. Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Shimada K, Shimada Y, Fukuda D, u. a. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation.* 30. November 2004;110(22):3424–9.
130. Durham AL, Speer MY, Scatena M, Giachelli CM, Shanahan CM. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res.* 15. März 2018;114(4):590–600.
131. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, u. a. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 24. Juli 2007;50(4):319–26.
132. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation.* 22. Januar 2002;105(3):297–303.
133. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, u. a. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol.* Januar 1998;31(1):126–33.
134. Mauriello A, Servadei F, Zoccai GB, Giacobbi E, Anemona L, Bonanno E, u. a. Coronary calcification identifies the vulnerable patient rather than the vulnerable Plaque. *Atherosclerosis.* Juli 2013;229(1):124–9.
135. Qiu J, Zheng Y, Hu J, Liao D, Gregersen H, Deng X, u. a. Biomechanical regulation of vascular smooth muscle cell functions: from in vitro to in vivo understanding. *J R Soc Interface.* 6. Januar 2014;11(90):20130852.
136. Strydom HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J.* August 1990;11 Suppl E:3–19.
137. Schurgers LJ, Akbulut AC, Kaczor DM, Halder M, Koenen RR, Kramann R. Initiation and Propagation of Vascular Calcification Is Regulated by a Concert of Platelet- and Smooth Muscle Cell-Derived Extracellular Vesicles. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:36.
138. Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, u. a. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation.* September 1995;92(5):1355–74.
139. Qi L, Tang LJ, Xu Y, Zhu XM, Zhang YD, Shi HB, u. a. The Diagnostic Performance of Coronary CT Angiography for the Assessment of Coronary Stenosis in Calcified Plaque. *PLOS ONE.* 5. Mai 2016;11(5):e0154852.
140. Kini AS, Vengrenyuk Y, Pena J, Motoyama S, Feig JE, Meelu OA, u. a. Optical coherence tomography assessment of the mechanistic effects of rotational and orbital

- atherectomy in severely calcified coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* November 2015;86(6):1024–32.
141. Tzafiriri AR, Garcia-Polite F, Zani B, Stanley J, Muraj B, Knutson J, u. a. Calcified plaque modification alters local drug delivery in the treatment of peripheral atherosclerosis. *J Control Release Off J Control Release Soc.* Oktober 2017;264:203–10.
142. Wiemer M, Butz T, Schmidt W, Schmitz KP, Horstkotte D, Langer C. Scanning electron microscopic analysis of different drug eluting stents after failed implantation: from nearly undamaged to major damaged polymers. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* Mai 2010;75(6):905–11.
143. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Généreux P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 6. Mai 2014;63(17):1703–14.
144. Dawson LP, Lum M, Nerleker N, Nicholls SJ, Layland J. Coronary Atherosclerotic Plaque Regression: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 4. Januar 2022;79(1):66–82.
145. Marreiros C, Viegas C, Simes D. Targeting a Silent Disease: Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 17. Dezember 2022;23(24):16114.
146. Tang Z, Bai J, Su SP, Wang Y, Liu MH, Bai QC, u. a. Cutting-balloon angioplasty before drug-eluting stent implantation for the treatment of severely calcified coronary lesions. *J Geriatr Cardiol JGC.* März 2014;11(1):44–9.
147. Rozenbaum Z, Takahashi T, Kobayashi Y, Bliagos D, Menegus M, Colombo A, u. a. Contemporary technologies to modify calcified plaque in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;69:18–26.
148. Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, Adriaenssens T, Barlis P, Bezerra HG, u. a. 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. *J Am Coll Cardiol.* 20. März 2012;59(12):1058–72.
149. Combaret N, Amabile N, Duband B, Motreff P, Souteyrand G. Contribution of the Optical Coherence Tomography in Calcified Lesions. *Rev Cardiovasc Med.* 20. März 2023;24(3):93.
150. Fazel R, Yeh RW, Cohen DJ, Rao SV, Li S, Song Y, u. a. Intravascular imaging during percutaneous coronary intervention: temporal trends and clinical outcomes in the USA. *Eur Heart J.* 12. Oktober 2023;44(38):3845–55.
151. Wańha W, Tomaniak M, Wańczura P, Bil J, Januszek R, Wolny R, u. a. Intravascular Lithotripsy for the Treatment of Stent Underexpansion: The Multicenter IVL-DRAGON Registry. *J Clin Med.* 23. März 2022;11(7):1779.
152. Ono M, Kawashima H, Hara H, Gao C, Wang R, Kogame N, u. a. Advances in IVUS/OCT and Future Clinical Perspective of Novel Hybrid Catheter System in Coronary Imaging. *Front Cardiovasc Med.* 31. Juli 2020;7:119.

153. Gupta T, Weinreich M, Greenberg M, Colombo A, Latib A. Rotational Atherectomy: A Contemporary Appraisal. *Interv Cardiol Rev.* 18. November 2019;14(3):182–9.
154. Tomey MI, Kini AS, Sharma SK. Current Status of Rotational Atherectomy. *JACC Cardiovasc Interv.* April 2014;7(4):345–53.
155. Hansen DD, Auth DC, Vracko R, Ritchie JL. Rotational atherectomy in atherosclerotic rabbit iliac arteries. *Am Heart J.* Januar 1988;115(1 Pt 1):160–5.
156. Tanigawa J, Barlis P, Di Mario C. Heavily calcified coronary lesions preclude strut apposition despite high pressure balloon dilatation and rotational atherectomy: in-vivo demonstration with optical coherence tomography. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* Januar 2008;72(1):157–60.
157. Attizzani GF, Patrício L, Bezerra HG. Optical coherence tomography assessment of calcified plaque modification after rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* Februar 2013;81(3):558–61.
158. Mestre RT, Alegria-Barrero E, Di Mario C. A coronary „tunnel“: optical coherence tomography assessment after rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1. April 2014;83(5):E171-173.
159. Karimi Galougahi K, Shlofmitz RA, Ben-Yehuda O, Génèreux P, Maehara A, Mintz GS, u. a. Guiding Light: Insights Into Atherectomy by Optical Coherence Tomography. *JACC Cardiovasc Interv.* 28. November 2016;9(22):2362–3.
160. Sotomi Y, Cavalcante R, Shlofmitz RA, Suwannasom P, Tateishi H, Tenekecioglu E, u. a. Quantification by optical coherence tomography imaging of the ablation volume obtained with the Orbital Atherectomy System in calcified coronary lesions. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 20. Oktober 2016;12(9):1126–34.
161. Ali ZA, Brinton TJ, Hill JM, Maehara A, Matsumura M, Karimi Galougahi K, u. a. Optical Coherence Tomography Characterization of Coronary Lithoplasty for Treatment of Calcified Lesions: First Description. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(8):897–906.
162. Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Büttner H, Toelg R, Geist V, Meinertz T, u. a. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* Januar 2013;6(1):10–9.
163. Chambers JW, Feldman RL, Himmelstein SI, Bhatheja R, Villa AE, Strickman NE, u. a. Pivotal trial to evaluate the safety and efficacy of the orbital atherectomy system in treating de novo, severely calcified coronary lesions (ORBIT II). *JACC Cardiovasc Interv.* Mai 2014;7(5):510–8.
164. Buono A, Basavarajaiah S, Choudhury A, Lee L, Bhatia G, Hailan A, u. a. „RotaTripsy“ for Severe Calcified Coronary Artery Lesions: Insights From a Real-World Multicenter Cohort. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* April 2022;37:78–81.

165. Florek K, Bartoszewska E, Biegała S, Klimek O, Malcharczyk B, Kübler P. Rotational Atherectomy, Orbital Atherectomy, and Intravascular Lithotripsy Comparison for Calcified Coronary Lesions. *J Clin Med*. 23. November 2023;12(23):7246.
166. Aznaouridis K, Bonou M, Masoura C, Kapelios C, Tousoulis D, Barbetseas J. Rotatripsy: A Hybrid „Drill and Disrupt“ Approach for Treating Heavily Calcified Coronary Lesions. *J Invasive Cardiol*. Juni 2020;32(6):E175.
167. Wong B, Kam KKH, So CY, Tam GM, Chi WK, Chui KL, u. a. Synergistic Coronary Artery Calcium Modification With Combined Atherectomy and Intravascular Lithotripsy. *J Invasive Cardiol*. März 2023;35(3):E128–35.
168. Dwivedi P, Dhulipala V, Kumar KR, Koshy AN, Yasumura K, Hooda A, u. a. Efficacy and Safety of an Upfront RotaTripsy Strategy in the Treatment of De Novo and In-Stent Restenosis Cases. *J Invasive Cardiol*. Februar 2023;35(2):E70–4.
169. Sung JG, Lo ST, Lam H. Contemporary Interventional Approach to Calcified Coronary Artery Disease. *Korean Circ J*. Februar 2023;53(2):55–68.
170. Vera-Vera S. Excimer Laser Coronary Atherectomy to Treat Calcified Lesions. 27. Mai 2022 [zitiert 13. Januar 2024]; Verfügbar unter: <https://www.icrjournal.com/articles/excimer-laser-coronary-atherectomy-treat-calcified-lesions>
171. Jazar DA, Thakker R, Salehin S, Hasan SM, Jabri A, Albaeni A, u. a. Use of Coronary Intravascular Lithotripsy: A Comprehensive Review of Literature. *Curr Probl Cardiol*. November 2022;47(11):101076.
172. Valdes PJ, Nagalli S, Diaz MA. Rotational Atherectomy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 13. Januar 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499916/>
173. Galougahi KK, Bhatti N, Shlofmitz R, Génereux P, Moses J, Kirtane A, u. a. TCT-236 Effects of Orbital Versus Rotational Atherectomy Facilitated PCI on the Coronary Microcirculation. *J Am Coll Cardiol*. 1. November 2016;68(18, Supplement):B96.
174. Allali A, Abdel-Wahab M, Sulimov DS, Jose J, Geist V, Kassner G, u. a. Comparison of Bailout and Planned Rotational Atherectomy for Heavily Calcified Coronary Lesions: A Single-Center Experience. *J Intervent Cardiol*. 2017;30(2):124–33.
175. Shah M, Najam O, Bhindi R, De Silva K. Calcium Modification Techniques in Complex Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. Mai 2021;14(5):e009870.
176. Ishihara T, Iida O, Takahara M, Tsujimura T, Okuno S, Kurata N, u. a. Improved crossability with novel cutting balloon versus scoring balloon in the treatment of calcified lesion. *Cardiovasc Interv Ther*. 1. April 2021;36(2):198–207.
177. Boston Scientific. [www.bostonscientific.com](http://www.bostonscientific.com). [zitiert 10. September 2023]. WOLVERINE™ Cutting Balloon Micro-Surgical Dilatation Catheter. Verfügbar unter: <https://www.bostonscientific.com/en-EU/products/plaque-modification/wolverine-cutting-balloon.html>

178. Bong TS, Yap CJ, Soon SX, Tang TY. Combination therapy using scoring and sirolimus drug-coated balloons during lower limb endovascular revascularization for chronic limb threatening ischaemia: A case series. *SAGE Open Med Case Rep.* 17. März 2022;10:2050313X221085859.
179. Scalamogna M, Kuna C, Voll F, Aytakin A, Lahu S, Kessler T, u. a. Modified balloons to prepare severely calcified coronary lesions before stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Res Cardiol [Internet]*. 6. November 2023 [zitiert 13. Januar 2024]; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00392-023-02324-y>
180. Moriwaki T, Okamoto Y, Yamaga H, Fujisaki K, Uematsu M, Sakoda H, u. a. In Vitro Measurement of Contact Pressure Applied to a Model Vessel Wall during Balloon Dilation by Using a Film-Type Sensor. *J Neuroendovascular Ther.* 2022;16(4):192–7.
181. Zhu X, Umezu M, Iwasaki K. Finite element analysis of cutting balloon expansion in a calcified artery model of circular angle 180°: Effects of balloon-to-diameter ratio and number of blades facing calcification on potential calcification fracturing and perforation reduction. *PLOS ONE.* 13. Mai 2021;16(5):e0251404.
182. Redfors B, Maehara A, Witzenbichler B, Weisz G, Stuckey TD, Henry TD, u. a. Outcomes After Successful Percutaneous Coronary Intervention of Calcified Lesions Using Rotational Atherectomy, Cutting-Balloon Angioplasty, or Balloon-Only Angioplasty Before Drug-Eluting Stent Implantation. *J Invasive Cardiol.* November 2017;29(11):378–86.
183. Secco GG, Buettner A, Parisi R, Pistis G, Vercellino M, Audo A, u. a. Clinical Experience with Very High-Pressure Dilatation for Resistant Coronary Lesions. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* Dezember 2019;20(12):1083–7.
184. Secco GG, Ghione M, Mattesini A, Dall'Ara G, Ghilencea L, Kilickesmez K, u. a. Very high-pressure dilatation for undilatable coronary lesions: indications and results with a new dedicated balloon. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 20. Juni 2016;12(3):359–65.
185. Rheude T, Rai H, Richardt G, Allali A, Abdel-Wahab M, Sulimov DS, u. a. Super high-pressure balloon versus scoring balloon to prepare severely calcified coronary lesions: the ISAR-CALC randomised trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 27. August 2021;17(6):481–8.
186. McInerney A, Escaned, And J, Gonzalo N. Calcified coronary artery disease: pathophysiology, intracoronary imaging assessment, and plaque modification techniques. *REC Interv Cardiol Engl Ed.* 28. Juli 2022;8427.
187. Bulluck H, McEntegart M. Contemporary tools and devices for coronary calcium modification. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2022;11:20480040221089760.
188. Radiology Key. Balloon Catheters [Internet]. Radiology Key. 2015 [zitiert 10. September 2023]. Verfügbar unter: <https://radiologykey.com/balloon-catheters/>
189. Jurado-Román A, García A, Moreno R. ELCA-Tripsy: Combination of Laser and Lithotripsy for Severely Calcified Lesions. *J Invasive Cardiol.* September 2021;33(9):E754–5.

190. Health C for D and R. Shockwave Intravascular Lithotripsy (IVL) System with the Shockwave C2 Coronary Intravascular Lithotripsy (IVL) Catheter – P200039. FDA [Internet]. 26. Februar 2021 [zitiert 5. Dezember 2022]; Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/shockwave-intravascular-lithotripsy-ivl-system-shockwave-c2-coronary-intravascular-lithotripsy-ivl>
191. Forero MNT, Daemen J. The Coronary Intravascular Lithotripsy System. *Interv Cardiol Rev.* 18. November 2019;14(3):174–81.
192. Kereiakes DJ, Virmani R, Hokama JY, Illindala U, Mena-Hurtado C, Holden A, u. a. Principles of Intravascular Lithotripsy for Calcific Plaque Modification. *JACC Cardiovasc Interv.* 28. Juni 2021;14(12):1275–92.
193. Karimi Galougahi K, Patel S, Shlofmitz RA, Maehara A, Kereiakes DJ, Hill JM, u. a. Calcific Plaque Modification by Acoustic Shock Waves: Intravascular Lithotripsy in Coronary Interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* Januar 2021;14(1):e009354.
194. Warisawa T, Goto S, Salazar CH, Akashi YJ, Escaned J. Safety and Feasibility of Coronary Lithotripsy Supported by Guide Extension Catheter for the Treatment of Calcified Lesion in Angulated Vessel. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* November 2019;20(11S):6–8.
195. Sattar Y, Ullah W, Virk HUH, Doshi R, Rauf H, Desai H, u. a. Coronary intravascular lithotripsy for coronary artery calcifications- systematic review of cases. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 23. März 2021;11(2):200–5.
196. Leick J. DGK Freie Vorträge. 2022 [zitiert 7. Februar 2024]. Freier Vortrag über Komplexe Koronarintervention auf der 88. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.: 20–23. April 2022 Congress Center Rosengarten Mannheim. Verfügbar unter: [https://dgk.org/kongress\\_programme/jt2022/aV138.html](https://dgk.org/kongress_programme/jt2022/aV138.html)
197. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, u. a. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231–64.
198. Brinton TJ, Ali ZA, Hill JM, Meredith IT, Maehara A, Illindala U, u. a. Feasibility of Shockwave Coronary Intravascular Lithotripsy for the Treatment of Calcified Coronary Stenoses. *Circulation.* 2019;139(6):834–6.
199. Wong B, El-Jack S, Newcombe R, Glenie T, Armstrong G, Khan A. Shockwave Intravascular Lithotripsy for Calcified Coronary Lesions: First Real-World Experience. *J Invasive Cardiol.* 2019;31(3):46–8.
200. Kirtane AJ, Finn MT. Absorbing the Aftershocks of a New Device for Coronary Calcification. *JACC Cardiovasc Interv.* Juni 2021;14(12):1349–51.
201. Mousa MAA, Bingen BO, Al Amri I, Mertens BJA, Taha S, Tohamy A, u. a. Efficacy and Safety of Intravascular Lithotripsy Versus Rotational Atherectomy in Balloon-Crossable Heavily Calcified Coronary Lesions. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* März 2023;48:1–6.

202. Kassimis G, Raina T, Kontogiannis N, Patri G, Abramik J, Zaphiriou A, u. a. How Should We Treat Heavily Calcified Coronary Artery Disease in Contemporary Practice? From Atherectomy to Intravascular Lithotripsy. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* Dezember 2019;20(12):1172–83.
203. Kereiakes DJ, Hill JM, Shlofmitz RA, Klein AJ, Riley RF, Price MJ, u. a. Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Lesions: 1-Year Results From the Disrupt CAD III Study. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 1. Januar 2022;1(1):100001.
204. Shlofmitz E, Martinsen BJ, Lee M, Rao SV, Génereux P, Higgins J, u. a. Orbital atherectomy for the treatment of severely calcified coronary lesions: evidence, technique, and best practices. *Expert Rev Med Devices.* November 2017;14(11):867–79.
205. del Olmo VV, Rodríguez-Leor O, Redondo A, Cid-Álvarez B, Fernández-Nofrerías E, Carrillo X, u. a. Intracoronary lithotripsy in a high-risk real-world population. First experience in severely calcified, complex coronary lesions. *REC Interv Cardiol Engl Ed.* 6. August 2021;3462.
206. Wiens EJ, Sklar JC, Wei YH, Aleem Q, Minhas K. Real-world outcomes in treatment of highly calcified coronary lesions with intravascular shockwave lithotripsy. *Indian Heart J.* 2021;73(5):653–5.
207. Gibbs S, Wiens EJ, Minhas K. One-year outcomes in patients who underwent coronary intravascular shockwave lithotripsy for highly-calcified coronary lesions. *Indian Heart J.* 2022;74(6):524–6.
208. Yeoh J, Kanyal R, Pareek N, Macaya F, Cannata S, Tzalamouras V, u. a. Intravascular lithotripsy in the treatment of coronary artery calcification in a high-risk real world population. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 8. Januar 2023;
209. El Jattari H, Holvoet W, De Roeck F, Cottens D, Ungureanu C, Bennett J, u. a. Intracoronary Lithotripsy in Calcified Coronary Lesions: A Multicenter Observational Study. *J Invasive Cardiol.* Januar 2022;34(1):E24–31.
210. Pavani M, Piedimonte G, Biasco L, Rossi A, Menozzi A, Porto I, u. a. CRT-100.77 Intravascular Lithotripsy in Acute Myocardial Infarction: Insights From a Multicenter Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* Februar 2023;16(4):S4.
211. Rao RS, Sharma GN, Kunal S, Garhwal K, Bajjiya S, Mehta P. Safety and procedural outcomes of intravascular lithotripsy in calcified coronaries in Indian patients. *Indian Heart J.* 2022;74(2):91–5.
212. Hill JM, Kereiakes DJ, Shlofmitz RA, Klein AJ, Riley RF, Price MJ, u. a. Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 1. Dezember 2020;76(22):2635–46.
213. Wang X, Matsumura M, Mintz GS, Lee T, Zhang W, Cao Y, u. a. In Vivo Calcium Detection by Comparing Optical Coherence Tomography, Intravascular Ultrasound, and Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* August 2017;10(8):869–79.

214. Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary Artery Calcification and its Progression: What Does it Really Mean? *JACC Cardiovasc Imaging*. Januar 2018;11(1):127–42.
215. Ali ZA, McEntegart M, Hill JM, Spratt JC. Intravascular lithotripsy for treatment of stent underexpansion secondary to severe coronary calcification. *Eur Heart J*. 2020;41(3):485–6.
216. Watkins S, Good R, Hill J, Brinton TJ, Oldroyd KG. Intravascular lithotripsy to treat a severely underexpanded coronary stent. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. Mai 2019;15(1):124–5.
217. Brunner FJ, Becher PM, Waldeyer C, Zengin-Sahm E, Schnabel RB, Clemmensen P, u. a. Intravascular Lithotripsy for the Treatment of Calcium-Mediated Coronary In-Stent Restenoses. *J Invasive Cardiol*. Januar 2021;33(1):E25–31.
218. Honton B, Lipiecki J, Monségu J, Leroy F, Benamer H, Commeau P, u. a. Mid-term outcome of de novo lesions vs. in stent restenosis treated by intravascular lithotripsy procedures: Insights from the French Shock Initiative. *Int J Cardiol*. 15. Oktober 2022;365:106–11.
219. Fujino A, Mintz GS, Matsumura M, Lee T, Kim SY, Hoshino M, u. a. A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 6. April 2018;13(18):e2182–9.
220. Généreux P, Madhavan MV, Mintz GS, Maehara A, Palmerini T, Lasalle L, u. a. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS. *J Am Coll Cardiol*. 13. Mai 2014;63(18):1845–54.
221. Généreux P, Madhavan MV, Mintz GS, Maehara A, Kirtane AJ, Palmerini T, u. a. Relation between coronary calcium and major bleeding after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy and Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trials). *Am J Cardiol*. 15. März 2014;113(6):930–5.
222. Riley RF, Henry TD, Mahmud E, Kirtane AJ, Brilakis ES, Goyal A, u. a. SCAI position statement on optimal percutaneous coronary interventional therapy for complex coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. August 2020;96(2):346–62.
223. Xu Y, Mintz GS, Tam A, McPherson JA, Iñiguez A, Fajadet J, u. a. Prevalence, distribution, predictors, and outcomes of patients with calcified nodules in native coronary arteries: a 3-vessel intravascular ultrasound analysis from Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT). *Circulation*. 31. Juli 2012;126(5):537–45.
224. Wilson SJ, Spratt JC, Hill J, Spence MS, Cosgrove C, Jones J, u. a. Incidence of „shocktopics“ and asynchronous cardiac pacing in patients undergoing coronary

- intravascular lithotripsy. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 20. März 2020;15(16):1429–35.
225. McQuillan C, Alkhalil M, Johnston PW. A paced heart without a pacemaker. *Eur Heart J.* 7. März 2019;40(10):819a.
226. Cicovic A, Cicovic S, Wong B, Stottrup NB, Ghattas A, Glenie T. A Quicker Pace: Shockwave Lithotripsy Pacing With Electromechanical Capture. *JACC Cardiovasc Interv.* 9. September 2019;12(17):1739–40.
227. Kassimis G. Intravascular lithotripsy facilitated percutaneous coronary intervention in patients with calcific disease: Shockwave makes a difference. *Trends Cardiovasc Med.* 20. Januar 2022;S1050-1738(22)00008-1.
228. Mhanna M, Beran A, Nazir S, Sajdeya O, Srour O, Elzanaty A, u. a. Efficacy and Safety of Intravascular Lithotripsy in Calcified Coronary Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv.* März 2022;36:73–82.
229. Sattar Y, Almas T, Arshad J, Zghouzi M, Ullah W, Mir T, u. a. Clinical and angiographic success and safety comparison of coronary intravascular lithotripsy: An updated meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* April 2022;39:100975.
230. Kaul A, Dhalla PS, Bapatla A, Khalid R, Garcia J, Armenta-Quiroga AS, u. a. Current Treatment Modalities for Calcified Coronary Artery Disease: A Review Article Comparing Novel Intravascular Lithotripsy and Traditional Rotational Atherectomy. *Cureus.* 12. Oktober 2020;12(10):e10922.
231. Zaidan M, Alkhalil M, Alaswad K. Calcium Modification Therapies in Contemporary Percutaneous Coronary Intervention. *Curr Cardiol Rev.* 2022;18(1):e281221199533.
232. Ktenopoulos NK, Sagris M, Tzoumas AT. Efficacy of coronary intravascular lithotripsy in coronary stenosis with severe calcification: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 1. Oktober 2021;42(Supplement\_1):ehab724.2085.
233. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [zitiert 5. September 2023]. [H20-07] Koronare Lithoplastie bei koronarer Herzkrankheit-Bewertung gemäß §137h SGB V. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/h20-07.html>
234. Honton B, Monsegu J. Best Practice in Intravascular Lithotripsy. *Interv Cardiol Lond Engl.* Januar 2022;17:e02.
235. Sheikh AS, Connolly DL, Abdul F, Varma C, Sharma V. Intravascular lithotripsy for severe coronary calcification: a systematic review. *Minerva Cardiol Angiol.* 29. Oktober 2021;
236. Mashayekhi K. Plaquemodifikation durch intravaskuläre Lithotripsie. *Kardiologie Up2date.* März 2022;18(1):45–62.
237. Aksoy A, Tiyerili V, Jansen N, Al Zaidi M, Thiessen M, Sedaghat A, u. a. Propensity-score-matched comparison of safety, efficacy, and outcome of intravascular lithotripsy versus high-pressure PTCA in coronary calcified lesions. *Int J Cardiol Heart Vasc.* Dezember 2021;37:100900.

238. Allali A, Toelg R, Abdel-Wahab M, Hemetsberger R, Kastrati A, Mankerious N, u. a. Combined rotational atherectomy and cutting balloon angioplasty prior to drug-eluting stent implantation in severely calcified coronary lesions: The PREPARE-CALC-COMBO study. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. November 2022;100(6):979–89.
239. Sardella G, Stefanini G, Leone PP, Boccuzzi G, Fovero NT, Van Mieghem N, u. a. Coronary Lithotripsy as Elective or Bail-Out Strategy After Rotational Atherectomy in the Rota-Shock Registry. *Am J Cardiol*. 1. Juli 2023;198:1–8.
240. Blachutzik F, Meier S, Weissner M, Schlattner S, Gori T, Ullrich-Daub H, u. a. Comparison of Coronary Intravascular Lithotripsy and Rotational Atherectomy in the Modification of Severely Calcified Stenoses. *Am J Cardiol*. 15. Juni 2023;197:93–100.
241. Wong JJ, Umapathy S, Keh YS, Lau YH, Yap J, Idu M, u. a. Coronary Intravascular Lithotripsy Versus Rotational Atherectomy in an Asian Population: Clinical Outcomes in Real-World Patients. *Korean Circ J*. April 2022;52(4):288–300.
242. Oomens T, Vos NS, van der Schaaf RJ, Amoroso G, Ewing MM, Patterson MS, u. a. EXpansion of stents after intravascular lithoTripsy versus conventional predilatation in CALCified coronary arteries. *Int J Cardiol*. 1. September 2023;386:24–9.
243. Dash D, Reddy S. Managing Calcified Coronaries: The Bugaboo of Percutaneous Coronary Intervention. *J INDIAN Coll Cardiol*. Dezember 2022;12(4):147.
244. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, u. a. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 18. Januar 2022;145(3):e4–17.
245. Matsukawa R, Kozai T, Tokutome M, Nakashima R, Nishimura R, Matsumoto S, u. a. Plaque modification using a cutting balloon is more effective for stenting of heavily calcified lesion than other scoring balloons. *Cardiovasc Interv Ther*. Oktober 2019;34(4):325–34.
246. Leick J, Rheude T, Denne M, Tobias K, Cassese S, Kastrati A, u. a. Comparison of long-term outcome in patients with in-stent restenosis treated with intravascular lithotripsy or with modified balloon angioplasty. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 19. Dezember 2023;
247. Leick J, Rheude T, Denne M, Cassese S, Kastrati A, Hauptmann F, u. a. Comparison of long-term outcome in patients with calcified stenosis treated with intravascular lithotripsy or with modified balloon angioplasty: a propensity score-adjusted study. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1185422.
248. Schächinger V, Naber CK, Kreuzer J, Levenson B, Mudra H, Voelker W. Curriculum Interventionelle Kardiologie. *Kardiologie*. August 2012;6(4):315–23.
249. Aksoy A, Salazar C, Becher MU, Tiyerili V, Weber M, Jansen F, u. a. Intravascular Lithotripsy in Calcified Coronary Lesions: A Prospective, Observational, Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. November 2019;12(11):e008154.

250. Mintz GS. Intravascular imaging of coronary calcification and its clinical implications. *JACC Cardiovasc Imaging*. April 2015;8(4):461–71.
251. Suzuki N, Asano T, Nakazawa G, Aoki J, Tanabe K, Hibi K, u. a. Clinical expert consensus document on quantitative coronary angiography from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. *Cardiovasc Interv Ther*. 2020;35(2):105–16.
252. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, u. a. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 18. Januar 2000;101(2):125–30.
253. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. Mai 2007;39(2):175–91.
254. European Society of Cardiology. ESC 365 Doctor Alexander Berkowitsch. [zitiert 26. November 2023]. ESC 365 - Doctor Alexander Berkowitsch. Verfügbar unter: <https://esc365.escardio.org/person/10413>
255. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. März 2013;48(3):452–8.
256. Jurado-Román A, Gómez-Menchero A, Gonzalo N, Martín-Moreiras J, Ocaranza R, Ojeda S, u. a. Plaque modification techniques to treat calcified coronary lesions. Position paper from the ACI-SEC. *REC Interv Cardiol Engl Ed*. 7. Februar 2023;9672.
257. Shockwave Medical. Shockwave C2 [Internet]. [zitiert 17. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://discover.shockwavemedical.com/hubfs/eIFU/US/PN%2062185%20Rev%20F%20-%20Shockwave%20C2%20Coronary%20IVL%20Catheter%20IFU%2c%20US.pdf>
258. Brodmann M, Werner M, Holden A, Tepe G, Scheinert D, Schwindt A, u. a. Primary outcomes and mechanism of action of intravascular lithotripsy in calcified, femoropopliteal lesions: Results of Disrupt PAD II. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 1. Februar 2019;93(2):335–42.
259. Kobayashi Y, Okura H, Kume T, Yamada R, Kobayashi Y, Fukuhara K, u. a. Impact of target lesion coronary calcification on stent expansion. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2014;78(9):2209–14.
260. Matsuhira Y, Nishino M, Nakamura H, Yasumoto K, Tanaka A, Nakamura D, u. a. Maximum calcium thickness is a useful predictor for under expansion after post dilatation in calcified lesions: optical coherence tomographic study. *Eur Heart J*. 1. Oktober 2019;40(Supplement\_1):ehz747.0031.
261. Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S, Iqbal J, Valgimigli M, Windecker S, u. a. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. *Heart Br Card Soc*. August 2014;100(15):1158–64.

262. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 3. Januar 2006;113(1):30–7.
263. Kalra SS, Shanahan CM. Vascular calcification and hypertension: cause and effect. *Ann Med*. Juni 2012;44 Suppl 1:S85-92.
264. Huisman J, van der Heijden LC, Kok MM, Danse PW, Jessurun GAJ, Stoel MG, u. a. Impact of severe lesion calcification on clinical outcome of patients with stable angina, treated with newer generation permanent polymer-coated drug-eluting stents: A patient-level pooled analysis from TWENTE and DUTCH PEERS (TWENTE II). *Am Heart J*. Mai 2016;175:121–9.
265. Vavuranakis M, Toutouzas K, Stefanadis C, Chrisohou C, Markou D, Toutouzas P. Stent deployment in calcified lesions: can we overcome calcific restraint with high-pressure balloon inflations? *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. Februar 2001;52(2):164–72.
266. Moussa I, Ellis SG, Jones M, Kereiakes DJ, McMartin D, Rutherford B, u. a. Impact of coronary culprit lesion calcium in patients undergoing paclitaxel-eluting stent implantation (a TAXUS-IV sub study). *Am J Cardiol*. 1. November 2005;96(9):1242–7.
267. Abdel-Wahab M, Toelg R, Byrne RA, Geist V, El-Mawardy M, Allali A, u. a. High-Speed Rotational Atherectomy Versus Modified Balloons Prior to Drug-Eluting Stent Implantation in Severely Calcified Coronary Lesions. *Circ Cardiovasc Interv*. Oktober 2018;11(10):e007415.
268. Toyoshima T, Ishihara T, Iida O, Tsujimura T, Kurata N, Hata Y, u. a. Predictors of Unsuccessful Crossing with the Novel Cutting Balloon in Calcified Lesions. *Angioscopy*. 2022;8(1):11–8.
269. Ali ZA, Nef H, Escaned J, Werner N, Banning AP, Hill JM, u. a. Safety and Effectiveness of Coronary Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Stenoses: The Disrupt CAD II Study. *Circ Cardiovasc Interv*. Oktober 2019;12(10):e008434.
270. Ielasi A, Moscarella E, Testa L, Giofrè G, Morabito G, Cortese B, u. a. Intravascular Lithotripsy for the Management of Undilatable Coronary Stent: The SMILE Registry. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv*. Dezember 2020;21(12):1555–9.
271. Mauri L, Bonan R, Weiner BH, Legrand V, Bassand JP, Popma JJ, u. a. Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial. *Am J Cardiol*. 15. November 2002;90(10):1079–83.
272. Habara S, Iwabuchi M, Inoue N, Nakamura S, Asano R, Nanto S, u. a. 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*. September 2013;166(3):527–33.
273. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, u. a. 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*. Januar 2005;293(2):165–71.

274. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, u. a. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv.* März 2012;5(3):323–30.
275. Gruslova AB, Katta N, Nolen D, Diaz Sanmartin LA, Jenney S, Vela D, u. a. B-7 | Mechanisms of Increasing Arterial Compliance by Intravascular Lithotripsy. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* Mai 2023;2(3):100727.
276. Mangieri A, Nerla R, Castriota F, Reimers B, Regazzoli D, Leone PP, u. a. Cutting balloon to optimize predilation for stent implantation: The COPS randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* März 2023;101(4):798–805.
277. Albiero R, Silber S, Di Mario C, Cernigliaro C, Battaglia S, Reimers B, u. a. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol.* 17. März 2004;43(6):943–9.
278. Caminiti R, Vetta G, Parlavecchio A, Ielasi A, Magnocavallo M, Della Rocca DG, u. a. A Systematic Review and Meta-Analysis Including 354 Patients from 13 Studies of Intravascular Lithotripsy for the Treatment of Underexpanded Coronary Stents. *Am J Cardiol.* 21. August 2023;205:223–30.
279. Raja W, Testa L, Popolo Rubbio A, Cortese B, Wassef N, Raju P, u. a. Shockwave intravascular lithotripsy (IVL) for calcified coronary lesions; a real world multicentre European study with long term follow up. *Eur Heart J.* 1. Oktober 2022;43(Supplement\_2):ehac544.2059.
280. Aziz A, Bhatia G, Pitt M, Choudhury A, Hailan A, Upadhyaya S, u. a. Intravascular lithotripsy in calcified-coronary lesions: A real-world observational, European multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1. August 2021;98(2):225–35.
281. Cubero-Gallego H, Calvo-Fernandez A, Tizon-Marcos H, Aparisi A, Gomez-Lara J, Amat-Santos I, u. a. Real-World Multicenter Coronary Lithotripsy Registry: Long-Term Clinical Follow-Up. *J Invasive Cardiol.* Oktober 2022;34(10):E701–8.
282. Wassef N, Sarkar D, Viswanathan G, Raju P, Cox I, Suresh V, u. a. Intravascular Lithotripsy Success and Complications, A Real World Comparison Between Tertiary and General Hospital Setting 1 *MedDocs Publishers.* 30. März 2023;
283. Buckley AJ, McCormick JP, Carey J, Armstrong R, Maree A, Hensey M, u. a. Intravascular lithotripsy-assisted PCI for severely calcified coronary lesions: evaluating the impact on quality of life and outcomes. *Ir J Med Sci.* Juni 2023;192(3):1085–90.
284. Wester M, Koll F, Luedde M, Langer C, Resch M, Luchner A, u. a. Effects of percutaneous coronary intervention on dyspnea in stable coronary artery disease. *Clin Res Cardiol.* 1. September 2023;112(9):1194–203.
285. Ziedses Des Plantes AC, Scoccia A, Neleman T, Groenland FTW, Van Zandvoort LJC, Ligthart JMR, u. a. Optical coherence tomography-derived predictors of stent expansion in calcified lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* Juli 2023;102(1):25–35.

286. Dini CS, Tomberli B, Mattesini A, Ristalli F, Valente S, Stolcova M, u. a. Intravascular lithotripsy for calcific coronary and peripheral artery stenoses. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. Oktober 2019;15(8):714–21.
287. Tomey MI, Sharma SK. Interventional Options for Coronary Artery Calcification. *Curr Cardiol Rep*. Februar 2016;18(2):12.
288. g-ba. ISAR-WAVE - Gemeinsamer Bundesausschuss [Internet]. [zitiert 28. Dezember 2023]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/studien/erprobung/isar-wave-studie/>
289. Généreux P. Intravascular Lithotripsy for the Treatment of Calcified Coronary Artery Disease: A Simple and Disruptive Technology. *J Am Coll Cardiol*. 1. Dezember 2020;76(22):2647–9.
290. 2023: Willkommen im neuen Jahr mit neuen Erstattungsmöglichkeiten [Internet]. [zitiert 17. Februar 2024]. Verfügbar unter: <https://blog.shockwavemedical.com/2023-willkommen-im-neuen-jahr-mit-neuen-erstattungsm%C3%B6glichkeiten>

## **8 Danksagung**

Ein großer Dank geht an alle Patienten, die ausnahmslos eine große Bereitschaft zur Mitarbeit an diesem aktuell weiter fortlaufenden Projekt zeigen und auch meine wiederholten, aus Zeitnot geborenen sonntäglichen Telefonvisiten mit Humor und Verständnis ertrugen. Ebenso bedanke ich mich beim gesamten Team des Herzkatheterlabors, das mit viel Akribie und Dokumentationsfreude es nur in Ausnahmefällen nötig machte, prozedurbezogenen Daten nachzuforschen und die Arbeit wesentlich erleichterte. Und natürlich geht ein großes Dankeschön an meinen Betreuer Prof. Dr. med. Nikos Werner und auch an meinen Oberarzt Dr. med. Jürgen Leick, die beide von Beginn an meinem Wunsch nach einer Forschungstätigkeit entgegenkamen und mir neben meiner klinischen Tätigkeit in jeder Hinsicht die nötigen Freiräume schufen, mich diesem Dissertationsthema voll und ganz zu widmen.

