

Kardiologie 2011 · 5:411–435  
DOI 10.1007/s12181-011-0375-6  
Online publiziert: 12. Oktober 2011  
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -  
Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
Published by Springer-Verlag -  
all rights reserved 2011

B. Scheller<sup>1</sup> · B. Levenson<sup>2</sup> · M. Joner<sup>3</sup> · R. Zahn<sup>4</sup> · V. Klauss<sup>5</sup> · C. Naber<sup>6</sup> ·  
V. Schächinger<sup>7</sup> · A. Elsässer<sup>8</sup> · Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK)  
der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

<sup>1</sup> Klinische und Experimentelle Interventionelle Kardiologie, Klinik für  
Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

<sup>2</sup> Kardiologische Gemeinschaftspraxis und Herzkatheterlabor  
Berlin-Charlottenburg, Berlin

<sup>3</sup> Deutsches Herzzentrum München und 1. Medizinische Klinik, Klinikums  
rechts der Isar, Technische Universität München, München

<sup>4</sup> Kardiologie, Herzzentrum Ludwigshafen, Ludwigshafen

<sup>5</sup> Kardiologie-Innenstadt, München

<sup>6</sup> Klinik für Kardiologie und Angiologie, Elisabeth-Krankenhaus Essen, Essen

<sup>7</sup> Medizinische Klinik I/Kardiologie, Klinikum Fulda, Fulda

<sup>8</sup> Klinik für Kardiologie, Klinikum Oldenburg gGmbH,  
Integriertes Herzzentrum, Oldenburg

# Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter

## Positionspapier der DGK 2011

### 1. Einleitung und Methoden

Nach der ersten Koronarangioplastie 1977 durch Andreas Grüntzig [1] stellte die Stentimplantation die wichtigste Verbesserung bei der katheterinterventionellen Behandlung der koronaren Herzerkrankung dar. Durch sie konnten viele Probleme der alleinigen Angioplastie wie elastische Rückstellkräfte und Gefäßverschlüsse durch Dissektionen vermindert werden. Die Vorteile des dauerhaften Implantates werden jedoch durch die In-stentstenose (ISR) limitiert. Medikamente freisetzende Stents (DES) haben den Bedarf an Revaskularisationen im Vergleich zu unbeschichteten Stents (BMS) entscheidend gesenkt [2, 3]. Allerdings führt die Verzögerung der Reendothelialisierung möglicherweise zu einem längerfristig erhöhten Risiko für Stentthrombosen [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Weiterhin zeigen Kosten-Nutzen-Analysen zum Vergleich von BMS und DES unterschiedliche Ergebnisse. Ein Kostenvorteil von DES scheint am ehesten

in Patientengruppen mit sehr hohem Risiko für eine Restenose vorzuliegen [10, 11].

Dieses Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) fasst die aktuelle Datenlage zu BMS vs. DES zusammen, gibt einen Überblick über mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter (DCB) und diskutiert Differenzialindikationen. Aufgrund der Vielzahl neuer Entwicklungen von Stentplattformen bzw. Beschichtungstechnologien beschränkt sich dieses Positionspapier auf eine Auswahl bereits klinisch evaluierter Ansätze. Pathophysiologische Aspekte der einzelnen Systemkomponenten können nicht bewertet werden. Weiterhin wurden nur Publikationen eingeschlossen, die seit der letzten Aktualisierung des Positionspapiers in wissenschaftlichen Zeitschriften mit unabhängigen Gutachtern veröffentlicht wurden. In der Regel wurden nur randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) und große Metaanalysen berücksichtigt, in Einzelfällen die Ergebnisse großer Register einbezo-

gen. Mögliche Interessenkonflikte der Autoren wurden der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie mitgeteilt.

Zur Zusammenstellung der in Deutschland verfügbaren CE-zertifizierten Produkte erfolgte eine Anfrage bei der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimittel- und Medizinprodukten (ZLG, Bonn) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfARM, Bonn), wobei beide über keine zentrale Übersicht verfügen. Letztlich aufgeführt wurden nur in Deutschland verfügbare Produkte mit CE-Zulassung und mindestens einer publizierten klinischen Studie oder einem Register.

*Die Aktualisierung des Positionspapiers der DGK zu DES und DCB fokussiert auf in Deutschland zugelassene und verfügbare Produkte, die in klinischen Studien untersucht wurden. Es sind für alle Produkte RCT mit primärem angiographischem Endpunkt zum Nachweis der antirestenotischen Wirksamkeit und nachfolgend kli-*

Abkürzungen	
ACS	„Acute coronary syndrome“, akutes Koronarsyndrom
BMS	„Bare metal stent“, unbeschichteter Metallstent
CABG	Koronar-arterielle Bypassoperation
CTO	„Chronic total occlusion“, chronischer Koronararterienverschluss
DTAH	Kombinierte („duale“) Thrombozytenaggregationshemmung
DCB	„Drug coated balloon“, medikamentenbeschichteter Ballon
DES	„Drug eluting stent“, Medikamente freisetzender Stent
ISR	„In-stent restenosis“, In-stentstenose
KHK	Koronare Herzkrankheit
LLL	„Late lumen loss“, angiographischer Lumenverlust
MACE	„Major adverse cardiac events“, schwere kardiale Ereignisse (meist Tod, Myokardinfarkt, TLR)
NSTEMI	„Non-ST-elevation myocardial infarction“, Herzinfarkt ohne ST-Hebung
PCI	„Percutaneous coronary intervention“, perkutane Koronarintervention
POBA	„Poor old balloon angioplasty“, alleinige Ballonaufdehnung
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
RCT	„Randomized clinical trials“, randomisierte klinische Studien
STEMI	„ST-elevation myocardial infarction“, Herzinfarkt mit ST-Hebung
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
TLF	„Target lesion failure“, Therapieversagen an der Zielläsion
TLR	„Target lesion revascularization“, erneute Revaskularisation der Zielläsion
TVF	„Target vessel failure“, Therapieversagen im Zielgefäß
TVR	„Target vessel revascularization“, erneute Revaskularisation des Zielgefäßes

nische Endpunktstudien zu fordern. Klասseneffekte existieren weder für DES noch für DCB.

## 2. Verfügbare Produkte

### 2.1 Medikamente freisetzende Stents (DES)

Seit der Aktualisierung des letzten Positionspapiers sind neue DES sowie neue Daten zu existierenden DES hinzugekom-

men. Die DES können in solche mit biostabilem und mit resorbierbarem Polymer unterschieden werden. Zu den DES mit biostabilem Polymer liegt die umfangreichste Datenlage vor; hierzu gehören Cypher<sup>TM</sup>-, Taxus<sup>TM</sup>-, Xience V<sup>TM</sup>-, Promus<sup>TM</sup>- und Endeavor<sup>TM</sup>-Stents (s. hierzu [12, 13]). Bei einigen DES wurde das Design geändert, meist in Form des Trägersystems (Stentplattform) unter Beibehaltung des Produktnamens bzw. Ergänzung/Änderung einer Zusatzbezeichnung. Diese „Stentfamilien“ sind in **Tab. 1** zusammenfassend dargestellt. Klinische Studien zum Nachweis der Gleichwertigkeit der Änderungen fehlten in der Vergangenheit meist und wurden vonseiten der Zulassungsbehörden auch nicht gefordert, sofern Polymer, Medikament sowie dessen Dosis und Freisetzungskinetik im Wesentlichen vergleichbar waren. Wenngleich nicht klar zu definieren ist, ab welcher Modifikation des Trägersystems eine neue klinische Studie benötigt wird, werden solche Vergleichstudien für die neueren Stents zunehmend durchgeführt [14, 15].

Die **Tab. 1** fasst die in Deutschland verfügbaren DES mit CE-Zulassung und mindestens einer publizierten klinischen oder Registerstudie zusammen. Die **Tab. 2** listet Studien mit klinischem oder angiographischem Endpunkt zum Vergleich unterschiedlicher DES auf.

### Cypher-Familie

Die Weiterentwicklung des ursprünglichen Cypher<sup>TM</sup>-Stents (Sirolimus, Cordis) ist der Cypher Select<sup>TM</sup>, dessen Edelstahlträgerstent flexiblere Verbindungen enthält. In der BASKET-PROVE-Studie fand sich bei einem Stentdurchmesser von  $\geq 3$  mm kein Unterschied zwischen BMS, Cypher<sup>TM</sup>- und Xience-V<sup>TM</sup>-Stents für Tod oder Myokardinfarkt; die Reinterventionsrate wurde mit beiden DES in vergleichbarem Ausmaß reduziert [16]. Die SORT-OUT-III-Studie zeigte eine Überlegenheit des Cypher<sup>TM</sup>-Stents gegenüber dem Endeavor<sup>TM</sup>-Stent in Bezug auf Tod, Myokardinfarkt und Zielgefäßrevaskularisation (TVR; [17, 18]). Nach Mitteilung des Herstellers wird die Produktion der Stents Ende 2011 eingestellt.

### Taxus-Familie

Beim Taxus<sup>TM</sup>-Stent (Paclitaxel, Boston Scientific) wurde die Stentplattform mehrfach geändert. Die ersten Taxus-Studien (I–III) wurden auf der NIR-Stent-Plattform durchgeführt; die Markteinführung erfolgte mit der Express-Plattform (Taxus Express<sup>2TM</sup>), die später noch mehrfach modifiziert wurde (Taxus Liberte<sup>TM</sup>). In der PERSEUS-Studie wurde der Taxus-Element<sup>TM</sup>-Stent (Platin-Chrom-Stentplattform) mit dem Taxus Express<sup>2TM</sup> verglichen und zeigte vergleichbare Häufigkeiten von Therapieversagen an der Zielläsion (TLF 5,6 vs. 6,1%) und Stentthrombosen (0,4 vs. 0,3%; [15]). Für den Taxus<sup>TM</sup>- und den Cypher<sup>TM</sup>-Stent fand sich nach 5 Jahren ein deutlicher Anstieg des „late lumen loss“ (LLL) und der Restenoserate im Vergleich zu einem 8-monatigen Follow-up [19]. Aktuelle Studien zum Vergleich von Taxus<sup>TM</sup> mit anderen DES werden bei den nachfolgenden DES-Familien ausgeführt.

### Xience/Promus-Familie

Der Promus<sup>TM</sup>-Stent (Everolimus, Boston Scientific) ist identisch mit dem Xience-V<sup>TM</sup>-Stent (Abbott). Zwei RCT verglichen den Xience-V<sup>TM</sup>-Stent mit dem Taxus<sup>TM</sup>-Stent. In der SPIRIT-IV- und der COMPARE-Studie zeigten sich nach 12 Monaten für den Xience-V<sup>TM</sup>-Stent eine signifikant niedrigere Rezidivrate (TLF nach 12 Monaten 4,2 vs. 6,8% in SPIRIT IV) und eine signifikant niedrigere Stentthromboserate (0,29 vs. 1,06% in SPIRIT IV und 0,7 vs. 2,6% in COMPARE; [20, 21]). Für den Xience-PRIME<sup>TM</sup>-Stent (Abbott Vascular) mit im Vergleich zum Xience-V<sup>TM</sup>-Stent geänderten Ballon und Stent liegen spezifische Studien bislang nicht vor. Der Promus-Element<sup>TM</sup>-Stent (Boston Scientific) besitzt im Vergleich zum Promus<sup>TM</sup> einen geänderten Stent (gleiche Plattform wie Taxus Element<sup>TM</sup>, s. oben) und erwies sich in der PLATINUM-Studie als nicht unterlegen bezüglich zielgefäßbezogener klinischer Endpunkte [14].

### Endeavor-Familie

Der Endeavor<sup>TM</sup>-Sprint-Stent (Zotarolimus, Medtronic) weist im Vergleich zu einem BMS eine niedrigere binäre Restenoserate auf (9,4 vs. 33,5%; LLL: 0,61 vs.

**Tab. 1** Medikamentenbeschichtete Stents mit CE-Zulassung, Verfügbarkeit in Deutschland und mindestens einer publizierten klinischen Studie oder Register

Stentsystem/ Stentfamilie	Hersteller	Wirkstoff	Trägerbeschichtung	Stentgerüst	Endpunkt klinisch	Endpunkt angiographisch	Literatur
<b>Biostabile Polymerbeschichtung</b>							
<b>Cypher-Familie</b> Cypher Cypher Select	Cordis	Sirolimus	Polyethylen-co-vinylacetat (PEVA), Poly-n-butyl-Methacrylat (PBMA)	Stainless steel	++	++	[2, 16, 17, 31, 32, 200, 201]
<i>Taxus-Familie</i> Taxus Nir/Express/Express <sup>2</sup> Taxus Liberte	Boston Scientific	Paclitaxel	Poly-Styren-b-isobutylen-b-styren (SIBS)	Stainless steel	++	++	[15, 20, 21, 25, 33, 202]
Taxus Element				Platin-Chrom			
<i>Xience/Promus-Familie</i> Xience V Xience Prime	Abbott	Everolimus	Poly-Vinyliden-Fluorid-Hexafluoropropylen (PVDF-HFP)	CoCr	++	++	[16, 20, 21, 201]
Promus Promus Element	Boston Scientific			CoCr Platin-Chrom			[14, 16, 20, 21, 201]
<i>Endeavor-Familie</i> Endeavor Sprint	Medtronic	Zotarolimus	Phosphorylcholin (ABT 578)	CoCr	++	++	[17, 25, 28]
<i>Resolute-Familie</i> Resolute Resolute Integrity	Medtronic		3 Komponenten Biolinx	CoCr CoCr	+	+	[28, 29]
<i>Coroflex Please</i>	B. Braun	Paclitaxel		Stainless steel	–	(+)	[35, 36]
<b>Biodegradierbares Polymer</b>							
<i>Biomatrix-Familie</i> Biomatrix Biomatrix Flex	Biosensors	Biolimus A9	PLA	Stainless steel	+	–	[31, 32]
<i>Nobori</i>	Terumo	Biolimus A9	PLA	Stainless steel	–	++	[33]
<i>Nevo</i>	Cordis	Sirolimus	Resorbierbares Polymer	CoCr	–	+	[203]
<b>Polymerfreie Beschichtung</b>							
<i>Yukon (ISAR)</i>	Translumina	Sirolimus	Kein Polymer	Stainless steel	–	+	[37]
<b>Bioabsorbierbare Stents</b>							
<i>Absorb</i>	Abbott	Everolimus	PLDA	PLLA (bioabsorbierbarer Stent)	–	(+)	[39]

Datenlage: ++ mehrere positive randomisierte Studien, + eine positive randomisierte Studie, (+) Registerdaten, – keine klinischen Daten; Publikation jeweils in „peer-reviewed journals“. Literaturzitate relevanter klinischer Studien seit der letzten Aktualisierung des Positionspapiers.

1,03 mm; [22]), die allerdings höher ist als beim Cypher<sup>TM</sup>-Stent ([23, 24]; 9,2 vs. 2,1%; LLL: 0,60 vs. 0,15 mm). Klinische Endpunktstudien bezüglich MACE (Tod, Myokardinfarkt und TVR) mit Endeavor sind im Vergleich zu anderen DES durchgeführt worden: Dabei war der Endeavor<sup>TM</sup>-Stent bezüglich MACE in einigen Studien dem Taxus<sup>TM</sup>-Stent nicht unterlegen [25, 26], in der ZEST-Studie sogar überlegen [27]. Im Vergleich zum Cypher-Select<sup>TM</sup>- bzw. Select-Plus<sup>TM</sup>-Stent gibt es widersprüchliche Ergebnisse. In

der ZEST-Studie [27] war die MACE-Rate von Endeavor<sup>TM</sup>- und Cypher<sup>TM</sup>-Stent vergleichbar (10,3 vs. 8,3% nach 12 Monaten), wohingegen in der SORT-OUT-III-Studie nach 18 Monaten mehr MACE mit dem Endeavor<sup>TM</sup>-Stent auftraten (10 vs. 5%; [17]).

### Resolute-Familie

Der Resolute<sup>TM</sup>-Stent (Zotarolimus, Medtronic; auch Endeavor Resolute genannt) beruht auf der gleichen Plattform (Driver<sup>TM</sup>) wie der Endeavor<sup>TM</sup>-Stent bei al-

lerdings geändertem Polymer mit verzögerter Freisetzungskinetik. Der Resolute<sup>TM</sup>-Stent war in der RESOLUTE-Studie dem Xience-V<sup>TM</sup>-Stent nicht unterlegen [28, 29, 30]. Eine Weiterentwicklung des Resolute<sup>TM</sup>-Stents ist der Resolute Integrity<sup>TM</sup> mit einer Kobaltlegierung als Plattform (Integrity<sup>TM</sup>).

### Biomatrix-Familie und Nobori

Der Biomatrix<sup>TM</sup>-Stent (Biosensors) setzt Biolimus A9 abluminal aus einem bioresorbierbaren Polymer frei, das innerhalb

von 6 Monaten in Milchsäure umgewandelt wird. In der LEADERS-Studie war der Biomatrix-Flex™-Stent (geänderter Trägerstent) dem Cypher™-Stent nicht unterlegen [31, 32]. Der Nobori™-Stent (ebenfalls Biolimus A9 und biodegradierbares Polymer, aber anderes Trägersystem) war in der Nobori-1-Studie (n = 363) dem Taxus™-Stent im Lumenverlust („late lumen loss“, LLL) nicht unterlegen bei geringerer MACE-Rate (4,6 vs. 5,2%; p = 0,01; [33, 34]). Eine Studie mit klinischem Endpunkt liegt für diesen Stent nicht vor.

### Coroflex Please

Zum Coroflex™-Please-Stent (Paclitaxel; B. Braun) wurden 2 Register veröffentlicht [35, 36]. RCT fehlen.

### Yukon

Zum polymerfreien Yukon™-Stent (Sirolimus) liegt keine klinische Endpunktstudie vor; eine angiographische Beobachtungsstudie zeigt im Vergleich mit dem Cypher™- und Taxus™-Stent einen geringeren Lumenverlust (LLL) nach 2 Jahren [37].

## 2.2 Bioresorbierbare Stents mit Medikamentenbeschichtung

Bioresorbierbare Stents bestehen aus hochkristallinem Polylactid (PLA) oder Magnesiumlegierungen [38, 39]. Mögliche Vorteile gegenüber konventionellen Stents könnten langfristig die Wiederherstellung der Vasomotilität sowie das Fehlen eines dauerhaften Implantates sein. Vollständig publizierte RCT liegen noch nicht vor. Der Absorb™-Stent (Abbott) besteht aus Poly-L- und Poly-D-L-Milchsäure mit Everolimus. Nach einem halben und 2 Jahren fand sich bei 30 Patienten ein LLL von  $0,48 \pm 0,28$  mm [39]. Trotz CE-Zertifizierung besteht vorerst keine breite Verfügbarkeit des Stents.

## 2.3 Stents mit nichtmedikamentöser Beschichtung

Die Beschichtung mit einem gegen den Stammzellmarker CD 34 gerichteten Antikörper soll zu einer verbesserten Endothelialisierung, verminderter Stent-

Kardiologie 2011 · 5:411–435 DOI 10.1007/s12181-011-0375-6

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
Published by Springer-Verlag - all rights reserved 2011

B. Scheller · B. Levenson · M. Joner · R. Zahn · V. Klauss · C. Naber · V. Schächinger · A. Elsässer · Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

## Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter. Positionspapier der DGK 2011

### Zusammenfassung

Das Positionspapier der DGK zu Medikamenten freisetzende Stents (DES) und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter (DCB) fokussiert auf in Deutschland zugelassene und verfügbare Produkte, die in klinischen Studien untersucht wurden. Es sind für alle Produkte randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit primärem angiographischem Endpunkt zum Nachweis der anti-restenotischen Wirksamkeit und nachfolgend klinische Endpunktstudien zu fordern. Der Einsatz von DES führt im Vergleich zu unbeschichteten Stents (BMS) zu einer Reduktion erneuter Revaskularisationen, während sich die klinischen Endpunkte wie Tod oder Myokardinfarkt nicht ändern. DES sollten bevorzugt bei erhöhtem Risiko einer In-stentstenose eingesetzt werden. Bei erhöhtem Risiko

für eine Stentthrombose oder zu erwartenden Problemen bei einer verlängerten dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) ist der Einsatz von BMS zu bevorzugen. Die Dauer einer DTAH beträgt 1 Monat nach BMS-Implantation, 1 Monat nach Therapie der BMS-ISR mit DCB, 6 bis 12 Monate nach DES-Implantation bei allen Patienten sowie grundsätzlich 12 Monate nach akutem Koronarsyndrom (ACS) unabhängig von der Art der Intervention.

### Schlüsselwörter

Positionspapier · Medikamentenbeschichteter Stent · Medikamentenbeschichteter Ballon · In-stentstenose · Duale Thrombozytenaggregationshemmung

## Drug-eluting coronary stents and drug-coated balloon catheters. 2011 Position Paper of the German Cardiac Society

### Abstract

The Position Paper of the German Cardiac Society on drug-eluting stents (DES) and drug-coated balloon catheters (DCB) focuses on products which are approved for use and are available in Germany after successful investigation in clinical trials. Randomized, controlled clinical trials with the primary angiographic endpoint of providing evidence for antirestenotic efficacy should be required for all products as well as subsequent clinical endpoint trials. The use of DES in comparison to bare metal stents (BMS) leads to reduction of repeat revascularizations, while the clinical endpoints such as death or myocardial infarction remain unchanged. DES should be preferred in cases of increased risk for in-

stent stenosis (ISR). In cases of elevated risk for stent thrombosis or expected problems of prolonged dual antiplatelet therapy, preference should be given to the use of BMS. The duration of dual antiplatelet therapy should be 1 month after BMS implantation, 1 month after treatment of BMS ISR with DCB, and 6–12 months after DES implantation in all patients and as a matter of principle 12 months after acute coronary syndrome (ACS) irrespective of the type of intervention.

### Keywords

Position Paper · Drug-eluting stents · Drug-coated balloon · In-stent stenosis · Dual antiplatelet therapy

Tab. 2 Studien zum Vergleich DES vs. BMS und DES vs. DES (nur Studien mit klinischen Endpunkt)

Studie	Design	DES-1	DES-2	Primärer Endpunkt (PE)	Parameter des PE	Zeitpunkt des PE	Patientenanzahl DES-1/DES-2	TLR DES-1/DES-2 (%)	TVR DES-1/DES-2 (%)	Ergebnis des primären Endpunkts DES-1/DES-2 (%)	Primärer Endpunkt erreicht	Externes, unabhängiges DSMB/CEC
PERSEUS [15]	Non-inferiority	Taxus Element	Taxus	TLF	TLR, TLR, MI, kardialer Tod	12 Monate	942/320	3,8/4,5 p=ns	5,6/5,8 p=ns	5,57/6,14 p=ns	Ja	Ja
BASKET-PROVE [16]	Superiority	BMS (Vision)	Cypher (Sirolimus)/Xience V (Everolimus)	Tod/MI	Tod/MI	24 Monate	765/775/774	Na	10,3/4,3/3,7 p=0,005 p=0,002	4,8/2,6/3,2 p=ns p=ns	Nein	Ja
RESOLUTE [28]	Non-inferiority	Endeavor Resolute (Zotarolimus)	XIENCE V (Everolimus)	TLF	Kardialer Tod/MI/CI-TLR	12 Monate	1140/1152	3,9/3,6 p=0,5 <sup>a</sup>	na	8,2/8,3 p=0,001	Ja	Ja
SORT-OUT III [17]	Superiority	Endeavor (Zotarolimus)	Cypher (Sirolimus)	TVF	Kardialer Tod/MI/TVR	9 Monate	1162/1170	4/1 p=0,0001	5/2 p=0,0001	6/3 p=0,0002	Ja	Ja
SPIRIT IV [20]	Non-inferiority/superiority	Taxus EXPRESS 2 (Paclitaxel)	XIENCE V (Everolimus)	TLF	Kardialer Tod/TV-MI/ID-TLR	12 Monate	1229/2458	4,6/2,5 p=0,001	5,9/3,9 p=0,009	6,8/4,2 p=0,001	Ja	Ja
COMPARE [21]	Superiority	Taxus (Paclitaxel)	XIENCE V (Everolimus)	TVF	Tod/MI/TVR	12 Monate	903/897	2/0,4 p=0,005	2/0,6 p=0,004	9/6 p=0,02	Ja	Ja
Leaders [31, 32]	Non-inferiority	Cypher Select (Sirolimus)	BioMatrix Flex (Biolimus A9)	TLF	Kardialer Tod/MI/CI-TLR	9 Monate	850/857	5,9/5,4 p=0,62	7,3/5 p=0,18	11/9 p=0,003	Ja	Ja
ISAR-TEST-4 [201]	Non-inferiority	Cypher (Sirolimus) Xience V (Everolimus)	Yukon-DES (Sirolimus + Probuco)	TLF	Kardialer Tod/TV-MI/TLR	12 Monate	1304/1299	9,4/8,8 p=0,58	13,9/13,7 p=0,83	14,4/13,8 p=0,005	Ja	Nein

TLF Therapieversagen an der Zielläsion, MI Myokardinfarkt, TV-MI Myokardinfarkt im Zielgefäß, ID-TLR ischämie-bedingte Zielläsion (TLR), CI-TLR klinisch indizierte Zielgefäßrevaskularisation (TVR), na nicht angegeben. <sup>a</sup>klinisch indiziert.

**Tab. 3** Zugelassene medikamentenbeschichtete Ballonkatheter

Ballonsystem	Hersteller	Zusatz zur Beschichtung	Wirksubstanz	Angiographische Endpunktstudien	Literatur
SeQuent Please	B. Braun	Kontrastmittel (Iopromid)	Paclitaxel 3 µg/mm <sup>2</sup>	++ (ISR, de novo mit Stent)	[41, 43, 44, 45, 46, 96, 118]
Dior II	Eurocor	Schellack	Paclitaxel 3 µg/mm <sup>2</sup>	–	[47]
Pantera Lux	Biotronik	Butyryl-trihexyl Zitrat	Paclitaxel 3 µg/mm <sup>2</sup>	–	
Elutax	AachenResonance		Paclitaxel 2 µg/mm <sup>2</sup>	–	
In.Pact Falcon	Medtronic Invatec	Harnstoff	Paclitaxel 3 µg/mm <sup>2</sup>	(+)	[204]

ISR Therapie der Instentstenose.

Studienlage (publiziert in „peer-reviewed journals“): ++ mehrere positive randomisierte Studien,

+ eine positive randomisierte Studie, (+) Registerdaten, – keine klinischen Daten.

thromboserate und geringerer Restenose führen. Ein randomisierter Vergleich des Genous<sup>TM</sup>-Stent (Orbus Neich) mit dem Taxus<sup>TM</sup>-Stent zeigte jedoch eine signifikant höhere Revaskularisationsrate bei größerem Lumenverlust (LLL 1,14 ± 0,64 vs. 0,55 ± 0,61 mm; [40]). In der PERFECT-Stent-Studie führte die Nachdilatation mit einem beschichteten Ballonkatheter (SeQuent<sup>TM</sup> Please) zu einer signifikanten Reduktion von LLL, Restenoserate und MACE (LLL „in-segment“ 0,61 ± 0,47 vs. 0,16 ± 0,40 mm; [41]).

Für den mit Titan-Nitrit-Oxid beschichteten Tinox<sup>TM</sup>-Stent (Hexacath) fand sich im Vergleich zu BMS über 5 Jahre eine signifikant niedrigere MACE-Rate [42]. Die Publikation eines randomisierten Vergleiches mit einem DES steht noch aus.

### 2.4 Medikamentenbeschichtete Ballonkatheter (DCB)

Der DCB ist die Weiterentwicklung eines herkömmlichen Ballonkatheters. Dabei wird die Oberfläche mit einem antiproliferativen Medikament beschichtet, das am Ort der Gefäßverengung (anders als beim DES) sofort freigesetzt wird. Ein Polymer ist für die Freisetzungsmodulation nicht nötig, allerdings spielen Zusatzstoffe eine wesentliche Rolle. Da im Gegensatz zur Stenttherapie nach dem Eingriff kein Fremdkörper zurückbleibt, eignet sich der DCB insbesondere zur Behandlung koronarer Instentstenosen (ISR) und

möglicherweise für De-novo-Läsionen, bei denen eine Stenteinlage nicht möglich oder erwünscht ist.

In Deutschland sind derzeit 5 DCB für die koronare Indikation zugelassen und verfügbar. Alle DCB sind mit Paclitaxel beschichtet. Unterschiede bestehen bei den Zusatzstoffen (■ **Tab. 3**). Analog zu den DES besteht für DCB kein Klasseneffekt. Publiziert sind bislang 3 RCT zur Therapie der koronaren ISR [43, 44, 45], 2 RCT zur Kombination mit Stents [41, 46] sowie eine RCT zur Behandlung von De-novo-Läsionen in kleinen Koronargefäßen mit dem Dior<sup>TM</sup>-I-Ballon, der nicht mehr verfügbar ist [47].

*Randomisierte klinische Endpunktstudien sind publiziert für folgende DES: Biomatrix<sup>TM</sup>, Cypher<sup>TM</sup>, Endeavor<sup>TM</sup>, Resolute<sup>TM</sup>, Taxus<sup>TM</sup>, Xience V<sup>TM</sup> und Promus<sup>TM</sup>. Für die übrigen DES liegen angiographische RCT oder lediglich Registerdaten vor.*

*Klinische Endpunktstudien fehlen bislang für DCB. Positive Daten aus RCT mit primärem angiographischem Endpunkt sind für DCB, basierend auf der Paccocath<sup>TM</sup>-Beschichtung, publiziert für die Therapie der BMS-ISR und die Kombination mit Stents in De-novo-Läsionen. Für bioresorbierbare Stents sind bislang keinerlei RCT publiziert. Eine Reduktion der ISR konnte für mit CD34-AK beschichtete Stents nicht nachgewiesen werden, jedoch in Kombination mit DCB.*

## 3. Klinische Indikationen

### 3.1 Randomisierte Studien ohne Vorselektion

Neuere DES-Studien beziehen sich wegen der bereits akzeptierten breiten Indikationen zunehmend nicht mehr auf detaillierte Subgruppen (wie z. B. De-novo-Stenosen bei stabilen Patienten), sondern sind immer häufiger sog. „All-comers-Studien“ [28]. Deswegen gibt es hier Überschneidungen zu den bei diversen Subgruppen aufgeführten Studien. Während die meisten DES-Vergleichsstudien Patienten mit Indikationen entsprechend der jeweiligen Zulassung einschlossen, weist in der klinischen Routine und auch in den „All-comers-Studien“ mehr als die Hälfte dieser Patienten mindestens eine „Off-label-Indikation“ auf [48]. Dabei ist die Sicherheit der DES bei „Off-label-Anwendung“ im Vergleich zu den zugelassenen Indikationen niedriger und auch die Wirksamkeit im Langzeitverlauf geringer [48, 49]. Als Konsequenz daraus hat die FDA die Notwendigkeit unterstrichen, auch RCT bei Patienten mit „Off-label-Indikationen“ durchzuführen [50].

Die BASKET-PROVE-Studie verglich den klinischen Langzeitverlauf (Tod oder Myokardinfarkt) nach einem BMS (Vision<sup>TM</sup>) mit einem älteren DES (Cypher<sup>TM</sup>) und einem neueren DES (Xience V<sup>TM</sup>) in großen Gefäßen. Angiographisches Einschlusskriterium war entsprechend ein Durchmesser des zu behandelnden Gefäßes von ≥ 3 mm, ansonsten wurden die Kriterien einer „All-comers-Studie“ erfüllt. Die DES zeigten keine höhere Rate an späten kardialen Ereignissen als der BMS, sodass der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde. Eine erneute Revaskularisation der Zielläsion (TLR) war jedoch bei beiden DES signifikant seltener als in der BMS-Gruppe. Zwischen den beiden DES fanden sich weder bezüglich des klinischen Endpunktes noch der TLR-Rate signifikante Unterschiede [16].

Die SORT-OUT-III-Studie fand dagegen eine Unterlegenheit des Endeavor<sup>TM</sup>- (Zotarolimus-beschichtet) zum Cypher<sup>TM</sup>-Stent [17]. In der Resolute-Studie war wiederum der Zotarolimus-Stent auf der Resolute-Plattform (Resolute<sup>TM</sup>) dem Xience-V<sup>TM</sup>-Stent nicht unterle-

gen [28, 29]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse in der klinischen Wirksamkeit der gleichen Substanz (Zotarolimus) bei gleichen Trägersystemen, aber verschiedenen Polymeren mit unterschiedlicher Kinetik der Medikamentenfreisetzung scheint auf einen realen, klinisch bedeutsamen Unterschied zwischen dem Endeavor<sup>TM</sup>- und dem Resolute<sup>TM</sup>-Stent hinzudeuten, wenn man die Vergleichsstents auf der Basis der BASKET-PROVE-Studie als gleichwertig betrachtet [28]. Die SPIRIT-IV- und die COMPARE-Studie zeigten jeweils die Überlegenheit des Xience-V<sup>TM</sup>- zum Taxus<sup>TM</sup>-Stent [20, 21]. In der LEADERS-Studie war der Biomatrix<sup>TM</sup>-Stent dem Cypher<sup>TM</sup>-Stent nicht unterlegen [31, 32].

Das Design dieser „All-comers-Studien“ erlaubt eine Beurteilung der Übertragbarkeit von Ergebnissen der Zulassungsstudien auf die klinische Routine und schließt somit die Lücke zwischen Zulassungsstudien und Registerdaten im Hinblick auf die Sicherheit und Wirksamkeit von neuen DES-Entwicklungen im Vergleich zum jeweiligen Standard (■ **Tab. 4**).

Eine noch nicht in den vorliegenden Positionspapieren der DGK [12, 13] berücksichtigte neuere Metaanalyse von DES vs. BMS zeigt, dass der Einsatz von DES zu einer Reduktion erneuter Revaskularisationen [perkutane Koronarintervention (PCI) oder koronar-arterielle Bypassoperation (CABG)] führt, während es zu keiner Änderung der klinischen Endpunkte wie Tod oder Myokardinfarkt kommt [51]. Nach den bereits in den vorhergehenden Positionspapieren [12, 13] vorgestellten Studien und der oben genannten Metaanalyse [51] sollten DES bevorzugt bei erhöhtem Risiko einer ISR eingesetzt werden. Bei erhöhtem Risiko für eine Stentthrombose oder zu erwartenden Problemen bei einer verlängerten dualen antithrombozytären Therapie ist der Einsatz von BMS zu bevorzugen (■ **Tab. 5**).

RCT ohne Vorselektion erlauben die Beurteilung der Übertragbarkeit von Ergebnissen der Zulassungsstudien auf die klinische Routine. Untersucht wurden Biomatrix<sup>TM</sup>, Cypher<sup>TM</sup>, Endeavor<sup>TM</sup>, Taxus<sup>TM</sup> und Xience V<sup>TM</sup>. Der Einsatz von DES führt im Vergleich zu BMS zu einer Reduktion erneuter

**Tab. 4** DES mit Wirksamkeitsnachweis in klinischen Endpunktstudien

Stent (Hersteller)	Wirksubstanz	Studie
Biomatrix (Biosensors)	Biolimus A9	LEADERS [32]
Cypher (Cordis)	Sirolimus	SIRIUS [2], BASKET PROVE [16], SORT-OUT III [17], SIRTAX LATE [19]
Endeavor (Medtronic)	Zotarolimus	ENDEAVOR II [22], ENDEAVOR IV [25], SORT-OUT III [17]
Resolute (Medtronic)	Zotarolimus	RESOLUTE [28, 29]
Taxus (Boston Scientific)	Paclitaxel	TAXUS IV [3], TAXUS V [205]
Taxus Element		PERSEUS [15], SIRTAX LATE [19]
Xience V/Promus (Abbott/Boston)	Everolimus	SPIRIT III, SPIRIT IV [20], COMPARE [21]
Promus Element (Boston)	Everolimus	PLATINUM [14]

**Tab. 5** Empfehlungen zum gezielten bzw. zurückhaltenden Einsatz von DES

Bevorzugter Einsatz von DES
a) Stabile KHK oder ACS mit zu einer Symptomatik/Myokardischämie führenden Koronarstenose mit einem Gefäßdurchmesser $\leq 3,0$ mm [111]
b) Nach erfolgreicher Wiedereröffnung eines chronisch verschlossenen Koronargefäßes [119]
c) ISR eines BMS, alternativ DCB [43, 45, 206]
d) Hauptstammstenose [131]
Eher keine DES
a) Anamnese hinsichtlich zu erwartender Compliance schwierig zu erheben
b) Multimorbide Patienten mit hoher Tablettenanzahl
c) Demnächst geplante (auch nichtkardiale) Operation
d) Erhöhtes, nicht zu beseitigendes Blutungsrisiko
e) Bekannte ASS- oder Clopidogrel-Unverträglichkeit
f) Indikation zur Dauerantikoagulation (in Abhängigkeit vom Einzelfall)

Revaskularisationen, während sich die klinischen Endpunkte wie Tod oder Myokardinfarkt nicht ändern. Daher sollten DES grundsätzlich bevorzugt bei erhöhtem Risiko einer ISR eingesetzt werden. Bei erhöhtem Risiko für eine Stentthrombose (z. B. bei ACS) oder zu erwartenden Problemen bei einer verlängerten dualen antithrombozytären Therapie (DTAH) ist der Einsatz von BMS zu bevorzugen.

### 3.2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse [52, 53, 54]. Insgesamt liegen seit dem letzten Positionspapier nur wenige zusätzliche Publikationen vor, die sich mit DES bei diabetischen Patienten befassen. Drei Arbeiten aus Registern liefern Daten über das Follow-up von insgesamt 3 DES über 1 bis 4 Jahre. Das TRUE-Register bei Patienten mit Cypher<sup>TM</sup>-Implantation wegen ISR wies nach 4 Jahren höhere MACE- (35 vs. 15%) und TLR-Raten (21 vs. 8%) bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern nach; die

Stentthromboserate betrug nach dem ersten Jahr 0,8%, nach dem vierten Jahr zusätzlich 2,0%, also insgesamt 2,8%. Die Autoren unterschieden bei den geringen Zahlen nicht zwischen den verwendeten Stents oder dem Vorliegen eines Diabetes [55]. Die 12-Monats-Daten aus dem E-Five-Register zum Endeavor<sup>TM</sup>-Stent ergaben für Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern höhere Raten für MACE (9,7 vs. 6,4%,  $p < 0,001$ ), TLR (5,3 vs. 4,0%,  $p = 0,028$ ) und Stentthrombosen (1,5 vs. 0,9%,  $p = 0,041$ ; [56, 57]). In das Taxus-ARRIVE-Register wurden 7492 Patienten eingeschlossen, von denen 2112 einen medikamentös behandelten Diabetes mellitus hatten. Alle erhielten Taxus-Express<sup>TM</sup>-Stents. Nach 2 Jahren zeigten sich in dieser Studie nach der multivariaten Analyse vergleichbare Ergebnisse bei Patienten mit oder ohne Diabetes für TLR (7,1 vs. 6,8%,  $p = 0,41$ ), Stentthrombosen (2,6 vs. 2,4%,  $p = 0,55$ ) und Myokardinfarkte (3,8 vs. 3,0%,  $p = 0,09$ ). Dennoch war die Sterblichkeit unter den Diabetikern deutlich höher (9,7 vs. 5,3%,  $p < 0,001$ ), allerdings ohne signifikanten

Unterschied bei der stentbezogenen MACE-Rate (8,9 vs. 10,1%,  $p = 0,13$ ; [58]).

Im schwedischen SCAAR-Register mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 4 Jahren wurden insgesamt 38 BMS-Typen mit 4 DES-Fabrikaten bei Diabetikern verglichen. Dabei war die ISR-Rate unter DES um 50% niedriger als unter BMS, das Auftreten von Tod oder Myokardinfarkt war gleich. Die adjustierten Restenoserraten nach 1 Jahr betragen in der Gruppe mit Implantation nur eines Stents 6,6% (BMS) vs. 3,0% (DES), bei Implantation mehrerer Stents 9,4% (BMS) vs. 4,6% (DES). Diabetiker profitierten damit eindeutig von der Implantation eines DES. Die adjustierte Risikorate für das Auftreten eines Myokardinfarktes war in der mit nur einem DES versorgten Patientengruppe um 20% niedriger als in der BMS-Gruppe, bei Einsatz von mehr als einem DES aber nicht mehr unterschiedlich [59]. In einer anderen Arbeit mit den Daten eines Registers in Massachusetts wurden diabetische Patienten verglichen, die entweder mit DES (Cypher<sup>TM</sup> und/oder Taxus<sup>TM</sup>) oder BMS behandelt wurden. Nach 3 Jahren betragen die Raten für Tod 17,5 vs. 20,7%, für das Auftreten eines Infarktes 13,8 vs. 16,9% und für die TVR 18,4 vs. 23,7%, jeweils zugunsten der DES-Gruppe [60]. In einer relativ kleinen Studie nach Everolimus-Stent-Implantation im Vergleich zu BMS war lediglich das Vorliegen eines Diabetes mellitus mit dem Auftreten einer TLR korreliert [61]. Nach 2 Jahren wiesen Patienten mit Diabetes mellitus in West-Dänemark nach Implantation eines DES (Taxus<sup>TM</sup> oder Cypher<sup>TM</sup>) eine geringere Sterblichkeit (11 vs. 13,3%) und eine geringe TLR-Rate (6,5 vs. 10%) auf als Patienten nach BMS-Implantation, aber eine nahezu gleiche Infarktrate (7,4 vs. 6,5%). Die Ergebnisse bei Patienten ohne Diabetes mellitus waren in den jeweiligen Parametern besser (DES vs. BMS: Tod 5,5 vs. 7,2%; Infarkt 3,9 vs. 3,5%; TLR 5 vs. 7,8%). Die zuletzt genannten Zahlen differieren prozentual wenig, schlagen sich aber aufgrund der großen Patientenzahl in deutlichen Unterschieden bei der adjustierten Risikorate nieder (10, 17, 35%; [62]).

In der randomisierten SPIRIT-IV-Studie an insgesamt 3687 Patienten, darunter 1185 Diabetikern, wurde der Xien-

ce-V<sup>TM</sup>-Stent mit dem Taxus<sup>TM</sup>-Stent verglichen. Dabei ergab sich bei den primären Endpunkten kardialer Tod, Myokardinfarkt und TVR ein signifikanter Vorteil für den Xience-V<sup>TM</sup>-Stent nur bei Patienten ohne Diabetes. Bei den Diabetikern unterschieden sich beide DES nicht [63]. Waksman et al. fanden ebenfalls in Registerdaten von Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus, die mit einem Sirolimus- oder Paclitaxel-freisetzenden Stent versorgt worden waren, nach 12 Monaten keinen Unterschied bezüglich des primären Endpunktes (MACE). Auffällig waren aber die hohen Raten für MACE (Cypher<sup>TM</sup> 20,6% vs. Taxus<sup>TM</sup> 20,2%) und Stentthrombosen (Cypher<sup>TM</sup> 2,1% vs. Taxus<sup>TM</sup> 1,6%; [64]) im Vergleich zu anderen Studien. Die Endeavor-IV-Studie fand nach 12 Monaten keinen Unterschied beim Vergleich von Diabetikern und Nichtdiabetikern zwischen dem Endeavor<sup>TM</sup>- und dem Taxus-Express<sup>TM</sup>-Stent in Bezug auf den primären Endpunkt Therapieversagen im Zielgefäß (TVF), definiert als kardialer Tod, Myokardinfarkt oder TVR [25]. In einer weiteren Publikation aus dem SCAAR-Register wurden im Vergleich zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern Unterschiede bei 4 verschiedenen DES (Taxus Express<sup>TM</sup>, Cypher<sup>TM</sup>, Taxus Liberte<sup>TM</sup>, Endeavor<sup>TM</sup>) 2 Jahre nach Implantation analysiert. Die adjustierte Todesrate war dabei für alle Patienten, die nur einen Stent erhalten hatten, gleich gering. Die ISR-Rate betrug für alle DES bei Diabetikern im Mittel 10%, bei Nichtdiabetikern 8,9%, was bei der großen Zahl von Patienten statistisch unterschiedlich war. Während bei Patienten ohne Diabetes die ISR-Rate für alle Stents statistisch gleich war und auch bei Diabetikern die Restenoserraten für Taxus Express<sup>TM</sup>, Cypher<sup>TM</sup>, Taxus Liberte<sup>TM</sup> untereinander nahezu gleich waren, lag die Risikorate für ISR nach Implantation eines Endeavor<sup>TM</sup>-Stents bei Diabetikern fast doppelt so hoch (Risikorate 1,77). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus erhöhte das Risiko für ISR bei Taxus-Express<sup>TM</sup>- oder Liberte<sup>TM</sup>-Stent nicht (Risikorate 1,1 bzw. 1,19 im Vergleich zu Nichtdiabetikern), bei Cypher<sup>TM</sup>- oder Endeavor<sup>TM</sup>-Stents war das Risiko erhöht (1,25 bzw. 1,77; [65]). Ein randomisierter Vergleich des Taxus-Liberte<sup>TM</sup>-Stents

mit einem DCB (Sequent<sup>TM</sup> Please) plus BMS zeigte vergleichbare angiographische und klinische Ergebnisse nach 10 Monaten [46].

Zwei große RCT befassten sich mit Diabetikern und Mehrgefäß-KHK [66] bzw. mit diabetischen und nichtdiabetischen Patienten und Dreifgefäßerkranke und/oder Hauptstammstenose [67]. In der CARDia-Studie ergab sich für den primären Endpunkt Tod/Myokardinfarkt/Schlaganfall zwischen DES (Cypher<sup>TM</sup>) und Bypasschirurgie kein signifikanter Unterschied (13,0 vs. 10,5%;  $p = 0,39$ ); für den sekundären Endpunkt Tod/Myokardinfarkt/Schlaganfall/wiederholte Revaskularisationen bestand ein geringer statistischer Vorteil für die Bypassgruppe 11,3 vs. 19,3%;  $p = 0,02$ . In der SYNTAX-Studie zeigten sich in der Gruppe der Diabetiker signifikante Unterschiede zugunsten der Bypassgruppe bei MACCE (Tod/Schlaganfall/Myokardinfarkt/wiederholte Revaskularisationen) bei mittlerem und hohem SYNTAX-Score, was im Wesentlichen auf die erneuten Eingriffe, bei der Gruppe mit dem hohen SYNTAX-Score auch auf die erhöhte Anzahl von Todesfällen zurückzuführen ist. Bei den Nichtdiabetikern war nur bei der Gruppe mit dem hohen SYNTAX-Score die MACCE signifikant erhöht, Ursache waren die Wiederholungseingriffe [67]. Im Vergleich zu CABG waren DES somit in beiden Studien bei Diabetikern vergleichbar, was die Mortalität anbetraf, aber unterlegen im Hinblick auf TLR/TVR.

Eine Metaanalyse aus 13 RCT und 16 Registern mit Taxus<sup>TM</sup>- und Cypher<sup>TM</sup>-Stents bei Diabetikern fand keinen signifikanten Unterschied zwischen den Stents bezüglich TLR, TVR oder MACE mit Revaskularisierungsraten im einstelligen Bereich [68]. Eine zweite Metaanalyse aus 16 RCT, die Taxus<sup>TM</sup>- und Cypher<sup>TM</sup>-Stents miteinander bzw. gegen BMS verglichen, ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Tod oder Myokardinfarkt [69]. Die wesentliche Limitation dieser Analysen stellt die kurze Nachbeobachtungszeit von jeweils nur 12 Monaten dar.

Mehrere der oben zitierten Autoren betonen, dass zusätzliche Daten sowie längere Nachbeobachtungsphasen (v. a. für neuere DES) erforderlich seien, um

zu belastbaren Ergebnissen bezüglich des Einsatzes von DES bei Patienten mit Diabetes mellitus zu kommen. Größere Klarheit wird erwartet nach Vorliegen der Ergebnisse der FREEDOM-Studie (DES vs. CABG bei Diabetikern mit Mehrgefäß-KHK). Bei der Entscheidungsfindung zwischen Bypassversorgung oder interventionellem Vorgehen mit Implantation von DES bei Patienten mit Diabetes mellitus sollte immer auch die individuelle Situation berücksichtigt werden [70]. Patienten sollten immer über die aktuelle Datenlage informiert werden und über die Notwendigkeit einer im Vergleich zu BMS längerfristig, sicher zu gewährleistenden Durchführung einer dualen antithrombozytären Therapie (DTAH).

### 3.3 Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Zum ST-Hebungsinfarkt (STEMI) liegen 13 RCT mit 7353 Patienten vor (BASKET-AMI [71], DEDICATION-AMI [72], Di Lorenzo [73], HAAMU-STENT [74], MISSION [75], MULTI-STRATEGY [76], PASSION [77], SELECTION [78], SESAMI [79], STRATEGY [80], TYPHOON [81], HORIZONS-AMI [82], Diaz de la Liera [83]). Von diesen erhielten 4515 einen DES (Cypher<sup>TM</sup>, Taxus<sup>TM</sup>), 2837 einen BMS. Im Follow-up-Zeitraum von 8 bis 24 Monaten betrug die Sterblichkeit in der DES-Gruppe 3,7%, in der BMS-Population 4,3% (ns). Myokardinfarkte traten in 3,4% nach DES, in 3,8% nach BMS auf (ns). Die TVR-Rate betrug 5,3% (DES) und 11,5% (BMS;  $p < 0,05$ ). In 9 der 13 Studien ergab sich ein signifikanter Vorteil für DES bezüglich TVR. Stentthrombosen wurden im ersten Nachbeobachtungsjahr in 2,7% nach DES und 2,6% nach BMS dokumentiert (ns). Auch im weiteren Verlauf bis zu 2 Jahren (4 Studien) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Stentthrombosen [84].

In 18 STEMI-Register wurden insgesamt 26.521 Patienten eingeschlossen, von denen 11.866 mit DES und 14.656 mit BMS behandelt wurden. Ergebnisse zur Mortalität liegen aus allen Daten zu Mortalität und TVR nur aus 14 und 1-Jahres-Daten aus 11 Registern vor. Unter DES wurde die Mortalität im ersten Nachbeobachtungsjahr signifikant um 32% reduziert. Nach

2 Jahren zeigte sich weiterhin ein Vorteil für DES, jedoch war der Unterschied statistisch nicht mehr signifikant. Im Gegensatz dazu fand sich im GRACE-Register mit 65.127 ACS-Patienten ein signifikanter Mortalitätsanstieg innerhalb von 6 bis 24 Monaten nach DES-Implantation. Allerdings war die STEMI-Subgruppe mit 5093 Patienten sehr klein, und davon erhielten nur 26% einen DES. Zudem waren 2-Jahres-Follow-up-Daten nur von 55 bzw. 60% der Patienten in der DES- bzw. BMS-Gruppe vorhanden [85]. In der Metaanalyse der 18 STEMI-Register traten Myokardinfarkte nach 1 und 2 Jahren vergleichbar in beiden Gruppen auf. Über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum wurde aber die TVR-Rate durch DES-Implantation signifikant gesenkt (innerhalb eines Jahres um 46%). Nach einem Jahr verzeichnete die DES-Gruppe signifikant weniger Stentthrombosen, dieser Unterschied war nach 2 Jahren nicht mehr nachweisbar [84].

Für einen Nachbeobachtungszeitraum von mehr als 2 Jahren sind überwiegend Registerdaten publiziert. Im RESEARCH- und T-SEARCH-Register wurden 505 STEMI-Patienten eingeschlossen (183 mit BMS, 186 mit Cypher<sup>TM</sup>, 136 mit Taxus<sup>TM</sup>-Stents). Nach 3 Jahren zeigen sich vergleichbare Mortalitätsraten in den 3 Gruppen. Der 1 bzw. 2 Jahre nach Intervention vorhandene signifikante Vorteil des Cypher<sup>TM</sup>-Stents bei der Reduktion der TVR-Rate bestand nicht mehr, es zeigte sich jedoch weiterhin ein positiver Trend. Der Taxus<sup>TM</sup>-Stent war den BMS zu keinem Zeitpunkt bezüglich TVR und MACE-Rate signifikant überlegen. Die Stentthromboserate betrug im Gesamtkollektiv 2,4% und unterschied sich nicht signifikant innerhalb der 3 Gruppen [86]. Im REAL-Register wurden 4764 Patienten mit STEMI über bisher 3 Jahren nachbeobachtet. Nur 15% der Patienten erhielten einen DES. Insgesamt lag kein signifikanter Unterschied zwischen DES und BMS bezüglich Mortalität oder Reinfarkt vor, während die TVR-Rate nach DES signifikant niedriger war. Stentthrombosen waren insgesamt sowohl bei DES und BMS als auch bei Cypher<sup>TM</sup> und Taxus<sup>TM</sup> gleich häufig [87].

Nur wenige repräsentative Daten sind für die übrigen Formen des ACS publi-

ziert. Überwiegend wird nicht zwischen instabiler Angina pectoris und Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) differenziert. In einem Kollektiv von 3838 Patienten mit NSTEMI verstarben innerhalb von 24 Monaten 12,8% der Patienten, die mit DES versorgt wurden, und 15,6% nach BMS entsprechend einer signifikanten Reduktion des absoluten Risikos um 2,9% in der DES-Gruppe. Die Zahl der erneuten Myokardinfarkte in der DES-Gruppe war mit 10,3% signifikant niedriger als in der BMS-Gruppe (13,3%). Auch die TVR-Rate lag mit 9,8% in der DES-Gruppe signifikant unter den 15,2% in der BMS-Gruppe [88].

*Diabetiker weisen nach DES-Implantation höhere Ereignisraten als Nichtdiabetiker auf. DES führen bei Diabetikern im Vergleich zu BMS zu einer geringeren Rate von ISR, jedoch ohne Beeinflussung harter Endpunkte wie Tod oder Myokardinfarkt. RCT bei Patienten mit STEMI zeigen eine Reduktion der ISR-Häufigkeit durch DES im Vergleich zu BMS, jedoch keine Verbesserung der Prognose. Registerdaten liefern widersprüchliche Ergebnisse zu späten Stentthrombosen und Sterblichkeit. Für die übrigen Formen des ACS sind nur wenige Daten publiziert.*

## 4. Läsionsspezifische Indikationen

### 4.1 Instentstenose (ISR)

Durch DES hat die Häufigkeit von Instentstenosen erheblich abgenommen. Obwohl inzwischen bei deutlich weniger als 10% der mit DES behandelten Patienten eine Instentstenose auftritt [89], bleibt die Behandlung von Patienten mit ISR eine technische und medizinische Herausforderung, da zum einen die Zahl von Interventionen weltweit zunimmt, andererseits auch komplexere Läsionen und komplexere Patienten behandelt werden, bei denen nicht immer DES zum Einsatz kommen. Damit steigt auch die Wahrscheinlichkeit für eine ISR. Auf die therapeutischen Optionen wie alleinige Ballonaufdehnung (POBA), „cutting balloon“, Debulking, Brachytherapie, BMS in BMS wird auf die Leitlinie PCI der DGK verwiesen [90]. Die Implantation von DES zur Therapie der BMS-ISR gilt heute als Standard [12, 13].

Die Verwendung von DCB bietet eine neue Therapieoption für die BMS-ISR. Sie vermeidet die Stent-in-Stent-Implantation und ermöglicht eine verkürzte doppelte Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH). In der Paccocath-ISR-I-Studie zeigte sich im Vergleich zur konventionellen Angioplastie (PTCA) eine signifikante Verminderung des LLL nach 6 Monaten im behandelten Segment von  $0,74 \pm 0,86$  auf  $0,03 \pm 0,48$  mm [43]. In der nachfolgenden ISR-II-Studie fand sich ein klinischer Vorteil des DCB über 2 Jahre. ASS und Clopidogrel wurden auch in der DCB-Gruppe nur für 4 Wochen gegeben [44]. In der PEPCAD-II-Studie wurden BMS-ISR randomisiert entweder mittels Implantation eines Taxus<sup>TM</sup>-Stents oder mit dem SeQuent<sup>TM</sup>-Please-Ballon ohne zusätzliche neue Stentimplantation behandelt. Der DCB führte zu einer signifikanten Reduktion von LLL und MACE (Stentthrombose, TLR, Myokardinfarkt oder Tod) nach 6 Monaten [45].

Die Inzidenz der ISR nach DES-Implantation ist abhängig von klinischen und anatomischen Parametern. Eine ISR wird häufiger beobachtet bei Diabetikern, langen Läsionen, kleinen Gefäßen, nicht optimalen Interventionsergebnissen und bereits stattgehabter ISR [91]. Eine DES-ISR ist eher fokal und tritt häufiger an den Stentenden auf [92]. In einigen Fällen ist das Auftreten einer DES-ISR assoziiert mit einer deutlichen DES-Unterexpansion. Insgesamt scheinen die Ergebnisse nach Reintervention wegen einer DES-ISR schlechter zu sein als wegen BMS-ISR [93, 94]. Die ISAR-DESIRE-II-Studie ergab in der Behandlung von Cypher<sup>TM</sup>-ISR keine Unterschiede zwischen der Zweitintervention durch Implantation von Cypher<sup>TM</sup>- oder Taxus<sup>TM</sup>-Stents (Restenose rate 19,0 vs. 20,6%, ns; [95]). Die Ergebnisse einer ersten RCT bei DES-ISR (Cypher<sup>TM</sup>) zeigen eine Rezidivrate von 8,7% nach Behandlung mit DCB (SeQuent<sup>TM</sup> Please) vs. 62,5% nach alleiniger Ballondilatation ( $p = 0,0001$ ; [96]). Bislang liegen für DES und DCB zur Therapie der ISR lediglich RCT mit primärem angiographischem, nicht aber mit primärem klinischem Endpunkt vor.

**Tab. 6 Komplexe und einfache Interventionstechniken koronarer Bifurkationsläsionen**

Einfache Interventionstechniken	Komplexe Interventionstechniken
Ein-Stent-Technik	Systematische T-Stent-Technik
Provisional-T-Stenting	Minicrush oder T-And-Protrusion (TAP)
	Crush-Technik
	V-Stent-Technik
	Kissing-Stent-Technik
	Culotte-Technik

## 4.2 Bifurkationsläsionen

Bei den Techniken zur interventionellen Therapie von Bifurkationsläsionen unterscheidet man zwischen einfachen Techniken mit dem Ziel, nur einen Stent zu verwenden, und den komplexen Techniken mit Implantation mehrerer Stents (Tab. 6). Zur Frage der Wahl des Stents und der Technik liegt eine umfangreiche Evidenz vor, zu Letzterer auch aus randomisierten Studien mit allerdings begrenzten Fallzahlen von 100 bis 500 Patienten [97, 98, 99, 100, 101]. Nach diesen Daten werden bei der Verwendung einfacher Techniken auch mit BMS akzeptable Langzeitergebnisse mit Notwendigkeit erneuter Eingriffe von nur 10–15% erreicht. Bei komplexen Techniken mit BMS liegen die Wiederholungseingriffe allerdings bei 30 bis über 40% [97, 102, 103]. Metaanalysen der vorhandenen Daten zeigen bei der Verwendung von DES hinsichtlich erneuter Revaskularisationen keinen Unterschied zwischen einfachen und komplexen Techniken, wobei nach komplexen Techniken allerdings mehr Myokardinfarkte im Verlauf registriert werden [102, 104, 105]. Grundsätzlich wird daher ein technisch einfaches Vorgehen empfohlen. Beim Einsatz komplexer Techniken sollten DES verwendet werden [106]. Eine Kissing-Ballon-Prozedur nach Stentversorgung des Hauptgefäßes reduziert die ISR-Rate im Seitenast, allerdings ohne die klinischen Ergebnisse zu verbessern [107]. Zu speziellen Bifurkationsstent-systemen liegen derzeit nur ungenügende Daten vor.

## 4.3 Kleine Koronargefäße

Die Implantation von Stents in kleine Koronargefäße führt aufgrund der ungünstigeren Gefäßgeometrie zu einer deutlich höheren ISR-Rate [90]. Mit DES wird da-

bei eine signifikant geringere ISR-Rate im Vergleich zu BMS erreicht [108, 109, 110]. In der BASKET-Studie zeigte sich nach 3 Jahren nur für DES  $< 3,0$  mm ein Vorteil gegenüber BMS (TVR 10,7 vs. 19,8%,  $p = 0,03$ ), während für Stents ab 3 mm Durchmesser kein signifikanter Unterschied in der TLR bestand (9,5 vs. 11,5%,  $p = 0,44$ ; [111]).

In der SES-SMART-Studie war die Rate an In-Segment-ISR in Gefäßen bis 2,75 mm nach 8 Monaten mit 9,8% bei Einsatz eines Cypher<sup>TM</sup>-Stents gegenüber 53,1% unter BMS hochsignifikant geringer [109]. Auch nach 2 Jahren war die klinische Ereignisrate unter DES signifikant niedriger [112]. Mit kleiner werdendem Gefäßdurchmesser steigt auch nach DES die ISR. So berichteten Elezi et al. [113] nach Cypher<sup>TM</sup>- oder Taxus<sup>TM</sup>-Stentimplantation bei Gefäßdurchmessern zwischen 2,41 und 2,81 mm über eine ISR-Häufigkeit von 13,3%, während in Gefäßen  $< 2,41$  mm die Rezidivrate bei 19,5% lag. Weitere Registerdaten zeigen nach Implantation von Taxus<sup>TM</sup>-Stents und Gefäßdurchmessern  $< 2,25$  mm ISR-Raten von bis zu knapp 30% [114].

Im direkten Vergleich von DES mit Limus-Substanzen und dem Taxus<sup>TM</sup>-Stent ergeben retrospektive Analysen für den Cypher<sup>TM</sup>- [115] und für den Xience-V<sup>TM</sup>-Stent [116, 117] eine niedrigere Rate an MACE und erneuten Interventionen. De-novo-Läsionen in kleinen Koronargefäßen werden als mögliche Indikation für DCB diskutiert [118]. Die Ergebnisse randomisierter Studien bleiben abzuwarten.

## 4.4 Chronische Verschlüsse (CTO)

Die Rekanalisation von chronischen Verschlüssen (CTO) ist durch hohe Wiedererengungs- und Verschlussraten limitiert. Nachdem CTO nur in  $< 10\%$  aller Koronarinterventionen (PCI) vorliegen,

gibt es nur begrenzte Daten über Wirksamkeit und Sicherheit von DES. Eine aktuelle Übersicht verglich die Ergebnisse zwischen BMS und DES hinsichtlich klinischer und angiographischer Endpunkte. Bei den DES handelte sich entweder um Sirolimus oder Paclitaxel freisetzen- de Stents [119]. Zwölf nicht randomisier- te (NRCT) und 2 RCT liegen der Analy- se zugrunde (u. a. [120, 121, 122, 123]). Dies reflektiert die oben genannte limitierte Datenlage bei CTO im Vergleich zur Ge- samtstudienlage zwischen DES und BMS.

Die Analyse schloss 4394 Patienten ein, von denen 2004 mit BMS und 2390 mit DES behandelt wurden. Das mitt- lere angiographische Follow-up betrug 6 Monate, das mittlere klinische Follow- up 22 Monate. In 8 Studien kamen Siro- limus freisetzende Stents zum Einsatz, in 2 Studien Paclitaxel freisetzende Stents, in 4 Studien wurden beide DES-Designs ver- wendet. Die minimale Dauer der DTAH lag zwischen 3 und 6 Monaten. Als klini- sche Parameter der Wirksamkeit werden aus dieser Metaanalyse TVR berichtet, als angiographische Endpunkte der Wirk- samkeit ISR und erneuter Verschluss. Si- cherheitsendpunkte waren Tod, Myo- kardinfarkt und Stentthrombose.

Eine TVR trat in 11,7% unter DES auf (23,9% unter BMS). Dieser hochsignifi- kante Vorteil blieb über mindestens 3 Jah- re bestehen. Angiographische Verlaufs- kontrollen erfolgten in 10 der angegebe- nen Studien bei insgesamt 1967 Patienten. Die ISR-Rate war mit 10,7% unter DES si- gnifikant geringer im Vergleich zu BMS mit 36,8%. Wiederverschlüsse der eröff- neten Segmente werden in 7 der 14 Stu- dien berichtet. Sie traten mit 3,0% unter DES signifikant seltener auf (BMS 10,4%). Hinsichtlich der Endpunkte Tod bzw. Myokardinfarkt fanden sich keine signi- fikanten Unterschiede zwischen DES und BMS.

Die Rate an Stentthrombosen wur- de in 7 Studien berichtet [per Protokoll in 4 und nach Academic Research Coun- cil (ARC)-Definition in 3 Studien] und war mit 1,3% unter DES sowie 0,4% unter BMS nicht signifikant verschieden. Sehr späte Stentthrombosen jenseits des ers- ten Jahres wurden nur in 3 Studien doku- mentiert und traten bei 7 DES-Patienten, aber bei keinem BMS-Patienten auf. Die

klinische und angiographische Wirksam- keit von DES im Vergleich zu BMS bei der Behandlung von CTO zeigte signifikante Unterschiede zugunsten von DES und entspricht damit den Ergebnissen bei an- deren klinischen Situationen. Allerdings kam es bei DES-Patienten tendenziell häufiger zu sehr späten Stentthrombosen.

In einer erst 2010 veröffentlichten klei- nen, prospektiven multizentrischen Stu- die, die daher nicht in die oben genann- te Metaanalyse aufgenommen werden konnte, bestätigte sich die Überlegenheit der DES (Sirolimus, n=78) gegenüber BMS (n=74) bezüglich angiographischer und klinischer (TLR und TVR) Endpunk- te nach 8 Monaten Verlauf [124]. Studien- ergebnisse zu DES der neueren Generatio- nen liegen noch nicht vor.

#### 4.5 Stenosen des ungeschützten Hauptstammes

Die Behandlung von Stenosen in unge- schützten Hauptstämmen galt lange als die Domäne der Bypasschirurgie [125]. Seit Einführung von DES werden Haupt- stammstenosen vermehrt auch inter- ventionell behandelt. Inzwischen liegen Metaanalysen vor sowie eine größere ran- domisierte Studie (SYNTAX). Basierend auf diesen Ergebnissen gilt die PCI der Hauptstammstenose (isoliert oder mit begleitender Eingefäßerkrankung) in den gemeinsamen neuen Leitlinien der Kar- diologen (ESC/EAPCI) und der Herzchir- urgen (EACTS; [126]) als IIa-B-Indikation (Ostium oder Schaft) bzw. IIb B (distal). Register [127, 128] und Metaanalysen [129, 130] sowie eine randomisierte Studie [131] zeigen eine niedrigere MACE-Rate (Tod, Myokardinfarkt, erneute Revaskularisa- tion) mit DES vs. BMS, wobei der Vorteil der DES auf der niedrigeren Revaskulari- sationsrate basiert. Einige Register weisen sogar eine niedrigere Mortalität mit DES vs. BMS auf [132, 133].

Im MAIN-COMPARE- [134] und an- deren Registern [135, 136, 137, 138] zeigte sich kein Unterschied zwischen der By- passoperation und PCI mit DES in den Endpunkten Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall. Allerdings lag die Revas- kularisationsrate des Zielgefäßes in der DES-Gruppe signifikant höher, was sich auch im Langzeitverlauf (bis 10 Jahre) be-

stätigte [128, 139]. Einige Register zeigten eine erniedrigte kardiovaskuläre Ereignis- rate mit DES [135, 140], andere eine bes- sere Überlebensrate nach Bypassopera- tion [136]. Höhere ISR-Raten bei dista- len Hauptstammstenosen im Vergleich zu Schaft- und Ostiumstenosen wurden in einigen [141, 142], aber nicht allen [133] Registern berichtet. Häufig wird die PCI der Hauptstammstenose mit DES auch bei ACS durchgeführt [143]. Es sind 4 Meta- analysen publiziert [129, 144, 145, 146], die überwiegend zu dem Schluss kommen, dass die PCI von Hauptstammstenosen mit DES sicher ist, jedoch eine höhere Revaskularisationsrate als eine Bypass- operation aufweist. In einer kleinen ran- domisierten Studie war die Rate schwer- wiegender kardiovaskulärer und zerebra- ler Ereignisse nach 2 Jahren zwischen der DES-Gruppe und der Bypassoperation- Gruppe vergleichbar [147].

In der SYNTAX-Studie [148] wa- ren schwerwiegende Ereignisse (MAC- CE = Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und/oder erneute Revaskularisation) bei den Patienten mit Hauptstammsteno- se (n=705) nach einem Jahr nicht signi- fikant unterschiedlich zwischen den bei- den Gruppen (Bypass 13,8%, PCI 15,8%). In der Bypassgruppe war die Schlaganfall- rate signifikant erhöht (2,7 vs. 0,3%), eine erneute Revaskularisation wurde dagegen signifikant häufiger in der PCI-Gruppe durchgeführt (11,8 vs. 6,5%). Bei Patienten ohne weitere Gefäßbeteiligung oder ledig- lich begleitender Eingefäßerkrankung war die MACCE-Rate nach DES-Implantation tendenziell niedriger als nach Bypassope- ration, bei begleitender Zwei- oder Drei- gefäßerkrankung wies die Bypassope- ration eine niedrigere Ereignisrate auf [149]. Die PCI schnitt bei einem niedri- gen SYNTAX-Score ( $\leq 22$ ) bezüglich des kombinierten Endpunktes (MACCE) si- gnifikant besser ab, bei hohem SYNTAX- Score ( $\geq 33$ ) dagegen die Bypassopera- tion. Die Nichtunterlegenheit der PCI mit DES gegenüber der Bypassoperation wur- de auch in der kleineren (600 Patienten) PRECOMBAT-Studie gezeigt [150]. Wei- tere Erkenntnisse wird die 2010 begonne- ne und derzeit noch Patienten rekrutie- rende EXCEL-Studie ergeben (DES Xien- ce<sup>TM</sup> vs. Bypassoperation, n=2500; [151]),

die ein minimales Follow-up von 2 Jahren umfasst.

Cypher™- und Taxus™-Stents zeigen in den Registern SP-DELFT [152] und MAIN-COMPARE [153] sowie in der randomisierten ISAR-LEFT-Studie [154] eine vergleichbare Sicherheit und Effektivität. Registerdaten zeigen niedrigere Ereignisraten bei der Implantation eines Stents im Vergleich zu 2 Stents [132, 141, 155]. Wenngleich keine Randomisierung vorlag und sicherlich auch die Komplexität der Koronarmorphologie zur Entscheidung der gewählten Technik (1 oder 2 Stents) beigetragen hat, decken sich diese Ergebnisse mit der randomisierten NORDIC-Studie bei (Nicht-Hauptstamm-)Bifurkationen [101]. Es gibt Hinweise, dass die intrakoronare Druckdrahtmessung unter Hyperämie [156] oder die Verwendung des intrakoronaren Ultraschalls [157] bei der Hauptstamm-PCI mit DES sinnvoll sein könnte. Eine obligate Notwendigkeit für diese beiden Methoden kann daraus aber nicht abgeleitet werden.

Wenige Daten existieren bislang zur Behandlung einer ISR des Hauptstammes ([158, 159]; n = 70 bzw. 71), deren Inzidenz in einer Arbeit mit 18% angegeben wird [159]. In 56–84% der Fälle konnte eine erneute PCI durchgeführt werden. Das Auftreten einer DES-ISR schien keinen Einfluss auf Tod oder Myokardinfarkt zu haben, wobei dies durch größere Studien bestätigt werden sollte [158, 159].

#### 4.6 Bypassinterventionen

Patienten mit Implantation von DES in Venenbypässen zeigen im Vergleich zu anderen Läsionstypen eine deutlich erhöhte Ereignisrate. In einem prospektiven Register zur Implantation von Taxus™-Stents in Venenbypässen (ARRIVE) mit einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren waren Sterblichkeit (10,9 vs. 4,2%), Myokardinfarktrate (5,3 vs. 2,2%) und Stentthrombosen (4,7 vs. 1,4%) im Vergleich zu originären Gefäßen sogar signifikant erhöht [160].

Für die Stenttherapie von Venenbypässen existieren 3 RCT (davon eine Subgruppenanalyse) sowie eine Vielzahl retrospektiver Auswertungen. In den retrospektiven Analysen wurde meist über einen Vorteil von DES gegenüber BMS

berichtet. Die randomisierte DELAYED-RRISC-Studie zeigte allerdings bei 75 Patienten nach 3 Jahren eine erhöhte Mortalität in der Cypher™-Gruppe (29 vs. 0% in der BMS-Gruppe). Darüber hinaus war bei den Überlebenden nach 3 Jahren der ursprüngliche Vorteil einer Reduktion erneuter Revaskularisation in der DES-Gruppe nicht mehr nachweisbar [161]. In der SOS-Studie waren bei 80 Patienten nach im Mittel 1,5 Jahren und Implantation von Taxus™-Stents im Vergleich zu BMS tendenziell weniger erneute Revaskularisationen (15 vs. 31%) und Myokardinfarkte (15 vs. 31%) aufgetreten. Allerdings war auch in dieser Studie die Sterblichkeit in der DES-Gruppe tendenziell höher (12 vs. 5%; [162]). Eine Subgruppenanalyse der BASKET-Studie mit 47 Patienten fand nach 18 Monaten im Vergleich zu BMS eine verminderte Revaskularisationsrate mit Cypher™- oder Taxus™-Stents (18 vs. 46%) ohne signifikante Unterschiede bei Tod oder Myokardinfarkt [163].

Aktuelle Metaanalysen mit Daten aus RCT und Registern zeigen eine verminderte erneute Revaskularisationsrate mit DES, aber keinen Vorteil bezüglich harter Endpunkte wie Tod oder Myokardinfarkt [164, 165, 166, 167]. Zur endgültigen Bewertung der Vor- und Nachteile von BMS und DES zur Behandlung von Venenbypässen fehlen unverändert ausreichend große RCT.

*Bislang galt die Implantation von DES zur Therapie der BMS-ISR als Standard. Die Ergebnisse nach DES in DES sind allerdings nicht zufriedenstellend. Im Vergleich zur Implantation eines DES zur Therapie der ISR vermeidet ein DCB die Stent-in-Stent-Implantation und ermöglicht eine verkürzte DTAH. Bislang gibt es allerdings weder für DES noch DCB randomisierte klinische Endpunktstudien zur Therapie der ISR.*

*In kleinen Koronargefäßen zeigen DES ein geringeres Auftreten von ISR als BMS. Mit kleiner werdendem Gefäßdurchmesser steigt jedoch auch nach DES die ISR. RCT zu DCB in dieser Indikation bleiben abzuwarten. Bei Bifurkationsläsionen empfiehlt sich ein technisch einfaches Vorgehen (Stent nur im Hauptast); hier haben weiterhin BMS eine Berechtigung. Beim Einsatz komplexer Techniken sollten DES verwendet werden. DES führen nach Rekanali-*

*isation von CTO im Vergleich zu BMS zu einer Reduktion der ISR und erneuten Verschlüssen. Die Datenlage ist aber insgesamt begrenzt.*

*Die PCI von Stenosen im ungeschützten Hauptstamm mit DES führt im Vergleich zur Bypasschirurgie seltener zu Schlaganfällen bei vergleichbarem Überleben und vergleichbarer Häufigkeit von Myokardinfarkten. Die PCI weist eine höhere Rezidivrate auf, die sich v. a. bei höherem SYNTAX-Score und dem Vorliegen einer Mehrgefäßerkrankung zeigt. Die Datenlage zu DES in Venenbypässen ist ebenfalls limitiert. Trotz einer niedrigeren ISR-Rate durch DES zeigt sich in einigen Analysen im Vergleich zu BMS eine höhere MACE-Rate, sodass derzeit DES bei dieser Indikation nicht zu empfehlen sind.*

## 5. Spezifische medikamentöse Begleittherapie

### 5.1 Duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH)

In Anlehnung an die neuen ESC-Leitlinien zur Revaskularisation ergeben sich nachfolgende, vereinfachte Empfehlungen: Initialdosis ASS (150–300 mg p.o. oder 250–500 mg ASS i.v.). Anschließend sollte möglichst lebenslang eine Therapie mit 75–100 mg ASS erfolgen. Die Gabe von 300 mg Clopidogrel als Aufsättigungsdosis empfiehlt sich mindestens 6 h vor der Stentimplantation, sonst sollte die Aufsättigungsdosis 600 mg betragen, möglichst 2 h vor dem Eingriff. Die Erhaltungsdosis für Clopidogrel beträgt 75 mg täglich [126]. In der PCI-Untergruppe der CURRENT-OASIS-7-Studie führte eine doppelte Dosis von Clopidogrel in der ersten Woche bei ACS-Patienten im Vergleich zu 75 mg zu einer statistisch signifikanten Reduktion von Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall von 4,5 auf 3,9%; zusätzlich traten definitive Stentthrombosen statistisch signifikant seltener auf (1,3 vs. 0,7%; [168]). Die Aussagekraft dieser Subgruppenanalyse ist jedoch umstritten [169].

Die Dauer der DTAH richtet sich nach der Art der Prozedur und der klinischen Präsentation des Patienten. Sie beträgt 1 Monat nach BMS-Implantation und stabiler Angina pectoris, 6 bis 12 Monate

nach DES-Implantation bei allen Patienten sowie grundsätzlich 12 Monate nach ACS unabhängig von der Art der Intervention [126]. Eine Verlängerung der DTAH über die 12 Monate hinaus bleibt einer Einzelfallentscheidung vorbehalten. Für die Therapie der BMS-ISR mit DCB erscheint nach derzeitigem Stand eine 1-monatige DTAH ausreichend [170].

Die Empfehlungen können sich nur auf Clopidogrel-Hydrogensulfat (Isco-ver<sup>TM</sup> oder Plavix<sup>TM</sup>) beziehen, da es zu Clopidogrel-Besilat keine klinischen Studien gibt. Allerdings wurde bei einem kleinen Normalkollektiv für das Clopidogrel-Besilat die gleiche Bioverfügbarkeit der aktiven Substanz nachgewiesen [171], was das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) dazu veranlasste, das Clopidogrel-Besilat als Pharmakon (nicht als Generikum) zuzulassen.

Unverändert gibt es keinen Test zur Beurteilung eines verminderten Ansprechens auf Clopidogrel, für den eine therapeutische Konsequenz (höhere Dosis von Clopidogrel, Ausweichen auf alternative ADP-Rezeptorantagonisten) in randomisierten Studien nachgewiesen wurde [172]. Bei stattgehabter Stentthrombose ist derzeit ein Ausweichen auf Prasugrel oder Ticagrelor möglich. Aufgrund möglicher Interaktionen v. a. mit Statinen und Protonenpumpenhemmern sind bei der Therapie mit Clopidogrel Genpolymorphismen Gegenstand aktueller Diskussionen. Nach derzeitiger Datenlage sollten Protonenpumpenhemmer bei entsprechender klinischer Indikation aber weiter gegeben werden [126, 173].

Prasugrel führt zu einer ausgeprägteren Hemmung der Thrombozytenaggregation als Clopidogrel. Interindividuelle Schwankungen sind deutlich geringer, Nonresponder sind bisher nicht bekannt [174, 175]. Die Gabe von Prasugrel im ACS führt zu einer signifikanten Reduktion des primären Endpunktes (kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt sowie Schlaganfall) im Vergleich zu Clopidogrel über einen Beobachtungszeitraum von 450 Tagen mit einer Risikoreduktion von relativ 19% und absolut 2,2%. Gleichzeitig kommt es jedoch zu einer signifikanten Zunahme schwerer Blutungen mit einem absoluten Risi-

**Tab. 7 Empfehlungen zur Kombinationstherapie orale Antikoagulation und TAH**

Bei elektiver PCI mit BMS wird eine Tripletherapie für 4 Wochen empfohlen, danach eine alleinige Antikoagulation (INR 2,0–3,0)
Bei Verwendung von DES wird eine Tripletherapie für 3 Monate („Limus-DES“) bzw. 6 Monate (Paclitaxel-DES) empfohlen, danach bis einschließlich des 12. Monats eine Kombination aus Antikoagulation und nur einem Thrombozytenaggregationshemmer (bevorzugt Clopidogrel)
Bei ACS mit PCI und BMS sollte bei hohem Blutungsrisiko eine Tripletherapie für 4 Wochen, ansonsten für 6 Monate erfolgen; für den übrigen Zeitraum im ersten Jahr dann eine Kombination aus oraler Antikoagulation sowie nur einem Thrombozytenaggregationshemmer (bevorzugt Clopidogrel)
Bei Patienten mit ACS und PCI, bei denen bei niedrigem Blutungsrisiko ein DES verwendet wurde, sollte eine Tripletherapie für 6 Monate durchgeführt werden, danach für 6 Monate eine Zweifachtherapie aus oraler Antikoagulation sowie nur einem Thrombozytenaggregationshemmer (bevorzugt Clopidogrel)
Die Indikation zu Antazida oder Protonenpumpeninhibitoren ist bei Tripletherapie bzw. bei Kombination von Antikoagulation mit ASS großzügig zu stellen

**Tab. 8 ARC-Kriterien der Stentthrombose**

Zeitliches Auftreten der Stentthrombose nach Implantation	
Frühe Stentthrombose 0–30 Tage	
Akute Stentthrombose	0–24 h
Subakute Stentthrombose	24 h–30 Tage
Späte Stentthrombose	30 Tage–1 Jahr
Sehr späte Stentthrombose	> 1 Jahr
Wahrscheinlichkeit der Stentthrombose	
Definitive Stentthrombose	Angiographisch gesichert: TIMI 0 Fluss mit Verschluss im Stentsegment oder TIMI I–III Fluss im Stentbereich, beginnend mit Anhalt für einen Thrombus <i>und</i> klinischen/EKG/enzymatischen Anzeichen eines akuten Koronarsyndroms Pathologisch gesichert: Nachweis eines Thrombus durch Thrombektomie oder bei der Autopsie
Wahrscheinliche Stentthrombose	Jeglicher ungeklärter Tod < 30 Tage nach Stentimplantation oder Herzinfarkt im Versorgungsbereich der gestenteten Koronararterie ohne andere erkennbare Ursache
Mögliche Stentthrombose	Ungeklärter Tod > 30 Tage nach Stentimplantation

koanstieg von 0,6%. In den Subgruppenanalysen ergibt sich bei den Diabetikern eine absolute Risikoreduktion um 4,8% ohne signifikante Unterschiede bezüglich schwerer Blutungen. Der Anteil der DES-Patienten in dieser Studie betrug 48,7% [176]. Die Anzahl der frühen und späten Stentthrombosen wurde durch Prasugrel im Gesamtstudienkollektiv signifikant reduziert [177]. Liegt jedoch einer der (Risiko-)Faktoren Alter  $\geq 75$  Jahre, Körpergewicht < 60 kg oder ischämischer Schlaganfall bzw. transitorische ischämische Attacken (TIA) vor, dann besteht bei ACS-Patienten ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen, sodass in die-

sen Fällen der klinische Nutzen von Clopidogrel höher ist als der von Prasugrel [176]. Weder für die Prasugrel-Erhaltungsdosis von 5 mg noch für das Umstellen der initialen Prasugrel- auf eine Clopidogrel-Therapie gibt es bisher randomisierte klinische Studienergebnisse. Zurzeit ist Prasugrel zur Behandlung des ACS mit begleitender PCI zugelassen.

Mit Ticagrelor steht neben den Thienopyridinen Clopidogrel und Prasugrel ein weiterer P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonist zur Verfügung. Im Gegensatz zu diesen ist seine Wirkung reversibel. Im Vergleich zu Clopidogrel wirkt Ticagrelor schneller, stärker und konsistenter, mit

**Tab. 9** Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer Stentthrombose nach Implantation unbeschichteter oder Medikamente freisetzender Koronarstents

Patientenbezogene Risikofaktoren	Prozedurale Risikofaktoren	Histopathologische Risikofaktoren
Akutes Koronarsyndrom	Multiple Läsionen, Mehrgefäß-erkrankung, Mehrgefäß-PCI	Chronische Entzündungsreaktion
Diabetes mellitus	Kleine Gefäße	Fibrinauflagerung
Vorausgegangener Myokardinfarkt	Lange Stents, multiple Stents	Eosinophile Granulozyteninfiltration
Reduzierte linksventrikuläre Auswurfraction	Ostiale und Bifurkationsstenosen	Riesenzellen
Niereninsuffizienz	Inkomplette Stententfaltung	Lymphozytäre Zellinfiltration
Vorzeitiges Absetzen der DTAH	Verbliebenes Restdissekat	Verzögerte Reendothelialisierung
ASS- und/oder Clopidogrel- "Resistenz"	Persistierender langsamer Blutfluss nach PCI	
	Stentfraktur	

deutlich geringerer interindividueller Variabilität [178, 179]. In der PLATO-Studie [180] wurde Ticagrelor (180 mg Auf-sättigungsdosis, danach 90 mg 2-mal täglich) mit Clopidogrel (300–600 mg Auf-sättigungsdosis, gefolgt von 75 mg täglich) bei 18.624 Patienten mit ACS (STEMI und NSTEMI) verglichen. Nach 12 Monaten trat der primäre Endpunkt (vaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) mit 9,8% unter Ticagrelor statistisch deutlich seltener auf als unter Clopidogrel (11,7%). Neben einer signifikanten Reduktion von Myokardinfarkten und Schlaganfällen kam es auch zu einer signifikanten Senkung der Gesamtmortalität (4,5 vs. 5,9%). Die Gesamtblutungsrate unterschied sich im Vergleich zu Clopidogrel nicht. DES wurden allerdings nur bei ca. 20% der PLATO-Patienten eingesetzt. In der Subgruppe von Patienten mit ACS, die einer invasiven Strategie zugeführt wurden, zeigte die PLATO-PCI-Subanalyse [181] die gleichen Ergebnisse wie in der Gesamtgruppe. Derzeit ist Ticagrelor nur zur Behandlung des ACS zugelassen.

## 5.2 Tripletherapie

Die Anzahl von Patienten, die eine Kombinationstherapie aus einer DTAH und Antikoagulation benötigen, nimmt stetig zu. So ist bei der Mehrzahl der Patienten mit Vorhofflimmern eine dauerhafte Antikoagulation erforderlich, 20–30% dieser Patienten haben eine begleitende KHK, die eine Intervention mit einem Stent notwendig machen kann [182]. Eine

DTAH alleine ist einerseits notwendig zur Verhinderung einer Stentthrombose, andererseits aber nicht ausreichend zur Verhinderung einer thrombembolischen Komplikation bei Vorhofflimmern [183]. Eine orale Antikoagulation in Kombination mit ASS allein ist wiederum nicht ausreichend zur Vermeidung einer Stentthrombose. Neben Patienten mit einer absoluten Arrhythmie (abhängig von CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score) benötigen u. a. Patienten mit mechanischem Klappenersatz ebenso eine dauerhafte Antikoagulation; auch hier kann eine zusätzliche KHK vorliegen.

Offensichtlich ist bei Patienten mit Vorhofflimmern eine besonders strenge Indikationsstellung vor PCI notwendig. Wenn bei diesen Patienten mit entsprechender Symptomatik und klarem Ischämienachweis eine Stentimplantation erforderlich wird, resultiert daraus die Notwendigkeit einer Tripletherapie, d. h. einer Kombination aus DTAH plus Antikoagulation, mit einer Erhöhung des Blutungsrisikos. Die notwendige Dauer einer Tripletherapie bzw. ihrer einzelnen Komponenten bei verschiedenen klinischen Indikationen (elektive PCI vs. ACS, BMS vs. DES) wurde bisher nicht speziell untersucht.

Ein Konsensusdokument gibt Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern, die ein ACS erleiden bzw. sich einer PCI unterziehen [184]. Allen Einzelempfehlungen ist gemeinsam die kürzest mögliche Dauer einer antithrombozytären Therapie sowie eine Antikoagulation mit

einem INR zwischen 2,0 und 2,5 bei Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmung. Für den Zeitraum nach dem ersten Jahr wird grundsätzlich eine alleinige Antikoagulation ohne zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen (mit einem Ziel-INR 2,0–3,0). Bei Patienten mit chronischer Antikoagulation sollten DES grundsätzlich vermieden bzw. die Indikation zur PCI und besonders der PCI unter Verwendung von DES sehr streng gestellt werden. DES sollten nur dann eingesetzt werden, wenn ein deutlicher Vorteil im Vergleich zu BMS erwartet werden kann (■ Tab. 7). Die Daten verschiedener prospektiver Studien, die das optimale Management von Patienten nach Stentimplantation und Indikation zu einer Antikoagulation untersuchen, stehen noch aus (AFCAS, ISAR-Triple, WOEST).

## 5.3 Compliance und nichtkardiale Chirurgie

Etwa 5% aller mit einem Stent versorgten Patienten benötigen einen nichtkardialen oder kardialen Eingriff innerhalb eines Jahres nach Koronarintervention [185]. Für die Entscheidung, ob dafür die DTAH fortgesetzt oder unterbrochen werden kann, spielen mehrere Faktoren eine Rolle: Zeitlicher Abstand zur Intervention, Indikation zur PCI (ACS vs. elektiv), Stenttyp (BMS/DES), Blutungsrisiko mit oder ohne Fortführung der Thrombozytenaggregationshemmung, Verschiebbarkeit des Eingriffs, Abschätzen der Thrombogenität des Eingriffs bei Unterbrechung der Thrombozytenaggregationshemmung. Auch bei spontanen oder traumatisch bedingten Blutungen kann eine Unterbrechung der DTAH notwendig werden. Wie im Positionspapier der DGK detailliert dargelegt, ist in solchen Situationen eine individuelle Entscheidung unter Abwägung des Stentthrombose- und Blutungsrisikos zu treffen. Es sollte jedoch immer gewährleistet sein, dass bei Auftreten ischämischer myokardialer Ereignisse ein interventionelles Vorgehen sofort garantiert ist [186].

Die Dauer einer DTAH richtet sich nach der Art der Prozedur und der klinischen Situation des Patienten. Sie beträgt 1 Monat nach BMS-Implantation und sta-

biler Angina pectoris, 1 Monat nach Therapie der BMS-ISR mit DCB, 6 bis 12 Monate nach DES-Implantation bei allen Patienten sowie grundsätzlich 12 Monate nach ACS unabhängig von der Art der Intervention. In Einzelfällen kann die Dauer der DTAH über die 12 Monate hinaus verlängert werden. Die Empfehlungen gelten nur für Clopidogrel-Hydrogensulfat. Bei ungenügender Wirkung von Clopidogrel sind Prasugrel und Ticagrelor neue, möglicherweise wirkungsvollere Alternativen. Bei Patienten mit Notwendigkeit zur Tripletherapie wird die kürzest mögliche Dauer einer DTAH mit Antikoagulation mit einer INR zwischen 2,0 und 2,5 empfohlen. Bei nicht-kardialen Operation nach Stentimplantation sollte eine Unterbrechung der DTAH vermieden werden. Neuere RCT zeigen im Gegensatz zu früheren Untersuchungen keinen relevanten Unterschied in der Häufigkeit von Stentthrombosen zwischen DES und BMS, sofern die jeweils empfohlene DTAH nicht unterbrochen wird.

## 6. Sicherheit von DES

Stentthrombosen führen aufgrund des plötzlichen Koronargefäßverschlusses meist zu einem akuten Herzinfarkt mit einer hohen Mortalität von ca. 30–45% [187, 188, 189]. Klinisch werden Stentthrombosen standardisiert nach den ARC (Academic Research Council)-Kriterien eingeteilt (■ **Tab. 8**, [190]). Ursächlich werden prozedurale und patientenbezogene Risikofaktoren diskutiert (■ **Tab. 9**).

Nach der Implantation von BMS wird das Risiko einer Stentthrombose, die meist innerhalb der ersten 4 Wochen auftritt, mit ca. 1% (0,5–1,5%) angegeben [191]. Über die Prävalenz von späten bzw. sehr späten Stentthrombosen nach BMS ist nur wenig bekannt, es wird eine Häufigkeit von 0,4–0,6% innerhalb von 4 Jahren berichtet [187].

Aus diversen Studien und Registern gibt es Daten zu kardialen Tod, Myokardinfarkten und Stentthrombosen nach Einsatz der unterschiedlichen DES. Signifikante Unterschiede zwischen BMS und DES ergaben sich im Gegensatz zu Registern in den RCT meist nicht. Auffallend ist die relativ hohe Rate an Stentthrombosen bei Anwendung von DES oder BMS im akuten Myokardinfarkt. Während sich

die jährliche Stentthromboserate nach DES-Implantation in stabilen Läsionen in einem Bereich von 0,5–1,5% bewegt, lag die Häufigkeit nach DES-Implantation bei akutem Myokardinfarkt mit ca. 3,5% pro Jahr deutlich höher [81]. Nach 5 Jahren zeigten sich für den Cypher™ und den Taxus™-Stent Thromboseraten von 4,6 bzw. 4,1% [19].

Stentfrakturen bei DES treten innerhalb von 8 bis 10 Monaten angiographisch dokumentiert in 1–2% auf [192, 193]. Jedoch finden sich in Autopsiepräparaten deutlich mehr DES-Frakturen (29%; [194]). Im Zeitverlauf nach DES-Implantation nimmt die Frakturrate zu [193, 194, 195]. Potenzielle klinische Manifestationen von Stentfrakturen sind ISR oder Stentthrombosen [193, 195, 196], wobei bislang kein direkter klinischer Zusammenhang gezeigt werden konnte.

Stentthrombosen scheinen auch mit einer späten Stent-Malapposition assoziiert zu sein [4, 81, 197, 198]. Die späte Malapposition tritt bei DES-Einsatz signifikant häufiger auf als bei BMS, sowohl bei der stabilen KHK als auch beim ACS [199]. Drei wesentliche Ursachen für die späte Malapposition werden diskutiert:

1. insuffiziente Stententfaltung während der Implantation,
2. im Zeitverlauf Auflösung bzw. Alteration von Thrombus- und Plaqueformation im Stent,
3. positive Remodelingprozesse der Gefäßwand.

Die höchste Rate an späten Malappositionen findet sich in Kollektiven mit STEMI und DES-Implantation (20–32%).

## Zusammenfassung

Die Aktualisierung des Positionspapiers der DGK zu DES und DCB fokussiert auf in Deutschland zugelassene und verfügbare Produkte, die in klinischen Studien untersucht wurden. Es sind für alle Produkte RCT mit primärem angiographischem Endpunkt zum Nachweis der antirestenotischen Wirksamkeit und nachfolgend klinische Endpunktstudien zu fordern. Der Einsatz von DES führt im Vergleich zu BMS zu einer Reduktion erneuter Revaskularisationen, während sich die klinischen Endpunkte wie Tod oder Myo-

kardinfarkt nicht ändern. Daher sollten DES grundsätzlich bevorzugt bei erhöhtem Risiko einer ISR eingesetzt werden. Bei erhöhtem Risiko für eine Stentthrombose (z. B. bei ACS) oder zu erwartenden Problemen bei einer verlängerten DTAH ist der Einsatz von BMS zu bevorzugen. Mögliche Indikationen von DCB sind Läsionen in kleinen Koronargefäßen, Bifurkationen und grundsätzlich Patienten mit Kontraindikationen für eine verlängerte DTAH. Lediglich für den Einsatz von DCB nach ISR und bei De-novo-Läsionen in Kombination mit einem BMS existieren bisher randomisierte Studien. Diabetiker weisen auch nach DES-Implantation höhere Ereignisraten als Nichtdiabetiker auf. DES führen bei Diabetikern im Vergleich zu BMS zu einer geringeren Rate von ISR, jedoch ohne Beeinflussung harter Endpunkte wie Tod oder Myokardinfarkt. RCT bei Patienten mit STEMI zeigen eine Reduktion der ISR-Häufigkeit durch DES im Vergleich zu BMS, jedoch ebenfalls keine Verbesserung der Prognose. In kleinen Koronargefäßen führen DES seltener zu ISR als BMS. Mit kleiner werdendem Gefäßdurchmesser steigt jedoch auch nach DES die ISR-Rate an. Beim Einsatz komplexer Techniken zur PCI von Bifurkationsstenosen sollten DES verwendet werden. DES führen nach Rekanalisation von CTO im Vergleich zu BMS zu einer Reduktion der ISR und erneuten Verschlüssen. Die PCI von Stenosen im ungeschützten Hauptstamm mit DES führt im Vergleich zur Bypasschirurgie seltener zu Schlaganfällen bei vergleichbarem Überleben und vergleichbarer Häufigkeit von Myokardinfarkten. Die PCI allerdings weist eine höhere Rezidivrate auf, die sich v. a. bei höherem SYNTAX-Score und dem Vorliegen einer Mehrgefäßerkrankung negativ auswirkt. DES in Venenbypassen sind derzeit nicht zu empfehlen. Die Dauer einer DTAH richtet sich nach der Art der Prozedur und der klinischen Situation des Patienten. Bei Patienten mit Notwendigkeit zur Tripletherapie wird die kürzest mögliche Dauer einer DTAH mit Antikoagulation mit einer INR zwischen 2,0 und 2,5 empfohlen.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. B. Scheller

Klinische und Experimentelle Interventionelle Kardiologie, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrbergerstr., 66424 Homburg/Saar  
bruno.scheller@uks.eu

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin:

**Bruno Scheller:** Beratertätigkeit: Abbott, B. Braun. Forschungsunterstützung: B. Braun, Cordis. Vortragshonore: B. Braun, Medtronic, Abbott, Astra Zeneca. Andere: genannt als Miterfinder auf einer Patentanmeldung der Charite, Berlin zu unterschiedlichen Verfahren der Restenosehemmung einschließlich beschichteter Ballonkatheter; Teilhaber InnoRa GmbH.

**Benny Levenson:** Beratertätigkeit: nein. Forschungsunterstützung: nein. Vortragshonore: Astra Zeneca. Andere: nein.

**Michael Joner:** Beratertätigkeit: Biotronik, Abbott, Medtronic. Forschungsunterstützung: Biotronik, Abbott, Medtronic. Vortragshonore: Biotronik, Abbott, Medtronic. Andere: nein.

**Ralf Zahn:** Beratertätigkeit: nein. Forschungsunterstützung: nein. Vortragshonore: Cordis, Boston Scientific, Lilly, Bristol-Myers Squibb. Andere: nein.

**Volker Klaus:** Beratertätigkeit: nein. Forschungsunterstützung: nein. Vortragshonore: Medtronic, Abbott, Biosensor, Cordis, Terumo. Andere: nein.

**Christoph Naber:** Beratertätigkeit: Biosensors, Biotronik. Forschungsunterstützung: Abbott, Biosensors, Biotronik, Icon Interventional, Medtronic, Stentys. Vortragshonore: Abbott, Biosensors, Biotronik, Boston Scientific, Cordis, Eurocor, Lilly, Medtronic, Stentys, Terumo. Andere: nein.

**Volker Schächinger:** Beratertätigkeit: Abbott, Cordis. Forschungsunterstützung: Terumo. Vortragshonore: Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Lilly. Andere: nein.

**Albrecht Elsässer:** Beratertätigkeit: Daiichi Sankyo, Lilly, Medicines Company, Terumo, Translumina. Forschungsunterstützung: keine. Vortragshonore: Daiichi Sankyo, Lilly, Medtronic, MSD, Novartis, Terumo, Translumina. Andere: nein.

## Literatur

- Gruntzig A (1978) Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1(8058):263
- Moses JW et al (2003) Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 349(14):1315–1323
- Stone GW et al (2004) A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 350(3):221–231
- Joner M et al (2006) Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 48(1):193–202
- Virmani R et al (2004) Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: Should we be cautious? *Circulation* 109(6):701–705
- Hwang CW, Wu D, Edelman ER (2001) Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery. *Circulation* 104(5):600–605
- Pfisterer M et al (2006) Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 48(12):2584–2591
- Camenzind E, Steg PG, Wijns W (2007) Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 115(11):1440–1455; discussion 1455
- Lagerqvist B et al (2007) Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 356(10):1009–1019
- Brunner-La Rocca HP et al (2007) Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent KostenEffektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis. *Lancet* 370(9598):1552–1559
- Schafer PE et al (2011) Cost-effectiveness of drug-eluting stents versus bare metal stents in clinical practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4(4):408–415
- Silber S et al (2007) Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES): eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien mit 28.984 Patienten. *Kardiologie* 1:84–111
- Silber S et al (2008) Medikamente freisetzende Koronarstents (DES) und Medikamente freisetzende Ballonkatheter (DEB). Aktualisierung des Positionspapiers der DGK. *Clin Res Cardiol* 97:548–563
- Stone GW et al (2011) A prospective, randomized evaluation of a novel everolimus-eluting coronary stent the PLATINUM (A Prospective, Randomized, Multicenter Trial to Assess an Everolimus-Eluting Coronary Stent System [PROMUS Element] for the Treatment of up to Two De Novo Coronary Artery Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 57(16):1700–1708
- Kereiakes DJ et al (2010) Clinical and angiographic outcomes after treatment of de novo coronary stenoses with a novel platinum chromium thin-strut stent: primary results of the PERSEUS (Prospective Evaluation in a Randomized Trial of the Safety and Efficacy of the Use of the TAXUS Element Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System) trial. *J Am Coll Cardiol* 56(4):264–271
- Kaiser C et al (2010) Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 363(24):2310–2319
- Rasmussen K et al (2010) Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 375(9720):1090–1099
- Kaiser C, Pfisterer M (2007) Increased rate of stent thrombosis with DES. *Herz* 32(4):296–300
- Raber L et al (2011) Five-year clinical and angiographic outcomes of a randomized comparison of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: results of the sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization LATE trial. *Circulation* 123(24):2819–2828
- Stone GW et al (2010) Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 362(18):1663–1674
- Kedhi E et al (2010) Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 375(9710):201–209
- Fajadet J et al (2006) Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 114(8):798–806
- Kandzari DE et al (2006) Comparison of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients with native coronary artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 48(12):2440–2447
- Eisenstein EL et al (2009) Long-term clinical and economic analysis of the Endeavor zotarolimus-eluting stent versus the cypher sirolimus-eluting stent: 3-year results from the ENDEAVOR III trial (Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2(12):1199–1207
- Leon MB et al (2010) A randomized comparison of the ENDEAVOR zotarolimus-eluting stent versus the TAXUS paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol* 55(6):543–554
- Leon MB et al (2010) Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized Comparison of Zotarolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 3(10):1043–1050
- Park DW et al (2010) Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization: the ZEST (comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-eluting stent with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stent for coronary lesions) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 56(15):1187–1195
- Serruys PW et al (2010) Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 363(2):136–146
- Silber S et al (2011) Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet* 377(9773):1241–1247
- Yeung AC et al (2011) Clinical evaluation of the resolute zotarolimus-eluting coronary stent system in the treatment of de novo lesions in native coronary arteries the RESOLUTE US clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 57(17):1778–1783
- Windecker S et al (2008) Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 372(9644):1163–1173
- Garg S et al (2010) The twelve-month outcomes of a biolimus eluting stent with a biodegradable polymer compared with a sirolimus eluting stent with a durable polymer. *EuroIntervention* 6(2):233–239
- Chevalier B et al (2007) Randomised comparison of Nobori, biolimus A9-eluting coronary stent with a Taxus(R), paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the Nobori 1 trial. *EuroIntervention* 2(4):426–434
- Chevalier B et al (2009) Randomized comparison of the Nobori Biolimus A9-eluting coronary stent with the Taxus Liberté paclitaxel-eluting coronary stent in patients with stenosis in native coronary arteries: the NOBORI 1 trial – Phase 2. *Circ Cardiovasc Interv* 2(3):188–195

35. Unverdorben M et al (2009) The paclitaxel-eluting Coroflex Please stent study (PECOPS I): the 3-year clinical follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 74(5):674–682
36. Wiemer M et al (2010) The paclitaxel-eluting coroflex stent study II (PECOPS II) acute and 6-month clinical and angiographic follow-up, 1-year clinical follow-up. *J Interv Cardiol* 23(2):160–166
37. Byrne RA et al (2009) Durability of antirestenotic efficacy in drug-eluting stents with and without permanent polymer. *JACC Cardiovasc Interv* 2(4):291–299
38. Erbel R et al (2007) Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* 369(9576):1869–1875
39. Serruys PW et al (2009) A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet* 373(9667):897–910
40. Beijk MA et al (2010) Genous endothelial progenitor cell capturing stent vs. the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary lesions with a high-risk of coronary restenosis: a randomized, single-centre, pilot study. *Eur Heart J* 31(9):1055–1064
41. Wohrle J et al (2011) Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease. *Heart* 97(16):1338–1342
42. Moschovitis A et al (2010) Randomised comparison of titanium-nitride-oxide coated stents with bare metal stents: five year follow-up of the Ti-NOX trial. *EuroIntervention* 6(1):63–68
43. Scheller B et al (2006) Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 355(20):2113–2124
44. Scheller B et al (2008) Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 97(10):773–781
45. Unverdorben M et al (2009) Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 119(23):2986–2994
46. Rosli MA, Degenhardt R, Zambahari R et al (2011) Paclitaxel-eluting balloon angioplasty and cobalt-chromium stents versus conventional angioplasty and paclitaxel-eluting stents in the treatment of native coronary artery stenoses in patients with diabetes mellitus. *EuroIntervention* 7:K83–K91
47. Cortese B et al (2010) Paclitaxel-coated balloon versus drug-eluting stent during PCI of small coronary vessels, a prospective randomised clinical trial. The PICCOLETO study. *Heart* 96(16):1291–1296
48. Beohar N et al (2007) Outcomes and complications associated with off-label and untested use of drug-eluting stents. *JAMA* 297(18):1992–2000
49. Win HK et al (2007) Clinical outcomes and stent thrombosis following off-label use of drug-eluting stents. *JAMA* 297(18):2001–2009
50. Maisel WH (2007) Unanswered questions – drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 356(10):981–984
51. Stettler C et al (2007) Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 370(9591):937–948
52. Zahn R et al (2010) Coronary stenting with the sirolimus-eluting stent in clinical practice: final results from the prospective multicenter German Cypher Stent Registry. *J Interv Cardiol* 23(1):18–25
53. Palmerini T et al (2009) Ostial and midshaft lesions vs. bifurcation lesions in 1111 patients with unprotected left main coronary artery stenosis treated with drug-eluting stents: results of the survey from the Italian Society of Invasive Cardiology. *Eur Heart J* 30(17):2087–2094
54. Weisz G et al (2009) Five-year follow-up after sirolimus-eluting stent implantation results of the SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De-Novo Native Coronary Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 53(17):1488–1497
55. Liistro F et al (2010) Long-term effectiveness and safety of sirolimus stent implantation for coronary in-stent restenosis results of the TRUE (Tuscany Registry of sirolimus for unselected in-stent restenosis) registry at 4 yrs. *J Am Coll Cardiol* 55(7):613–616
56. Jain AK et al (2010) Twelve-month outcomes in patients with diabetes implanted with a zotarolimus-eluting stent: results from the E-Five registry. *Heart* 96(11):848–853
57. Lotan C et al (2009) Safety and effectiveness of the Endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice: 12-month data from the E-Five registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2(12):1227–1235
58. Lasala JM et al (2009) Two-year results of paclitaxel-eluting stents in patients with medically treated diabetes mellitus from the TAXUS ARRIVE program. *Am J Cardiol* 103(12):1663–1671
59. Stenestrand U et al (2010) Safety and efficacy of drug-eluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 31(2):177–186
60. Garg P et al (2008) Drug-eluting or bare-metal stenting in patients with diabetes mellitus: results from the Massachusetts Data Analysis Center Registry. *Circulation* 118(22):2277–2285
61. Latib A et al (2009) Clinical outcomes after unrestricted implantation of everolimus-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2(12):1219–1226
62. Jensen LO et al (2010) Long-term outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with and without diabetes mellitus in Western Denmark. *Am J Cardiol* 105(11):1513–1519
63. Kereiakes DJ et al (2010) Outcomes in diabetic and nondiabetic patients treated with everolimus- or paclitaxel-eluting stents: results from the SPIRIT IV clinical trial (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System). *J Am Coll Cardiol* 56(25):2084–2089
64. Buch AN et al (2008) Outcomes after sirolimus- and paclitaxel-eluting stent implantation in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 101(9):1253–1258
65. Frobert O et al (2009) Differences in restenosis rate with different drug-eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: a report from the SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 53(18):1660–1667
66. Kapur A et al (2010) Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 55(5):432–440
67. Banning AP et al (2010) Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 55(11):1067–1075
68. Mahmud E et al (2008) Clinical efficacy of drug-eluting stents in diabetic patients: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 51(25):2385–2395
69. Kumbhani DJ et al (2008) The effect of drug-eluting stents on intermediate angiographic and clinical outcomes in diabetic patients: insights from randomized clinical trials. *Am Heart J* 155(4):640–647
70. Schächinger V, Herdeg C, Scheller B (2010) Best way to revascularize patients with main stem and three vessel lesions: patients should undergo PCI! *Clin Res Cardiol* 99(9):531–539
71. Pittl U, Kaiser C, Brunner-La Rocca HP et al (2006) Safety and efficacy of drug eluting stents versus bare metal stents in the primary angioplasty of patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 27:650
72. Kelbaek H et al (2008) Drug-eluting versus bare metal stents in patients with st-segment-elevation myocardial infarction: eight-month follow-up in the Drug Elution and DEDICATION in Acute Myocardial Infarction (DEDICATION) trial. *Circulation* 118(11):1155–1162
73. Di Lorenzo EVA, Lanzillo T et al (2005) Paclitaxel and sirolimus implantation in patients with acute myocardial infarction (abstr). *Circulation* 112:U538
74. Tierala I (2006) Helsinki Area Acute Myocardial Infarction Treatment Re-Evaluation – Should the Patients Get a Drug-Eluting or Normal Stent (HAAMUSTENT). <http://www.cardiosource.com/clinicaltrials/trial.asp?trialID=1492>
75. Hoeven BL van der et al (2008) Stent malapposition after sirolimus-eluting and bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: acute and 9-month intravascular ultrasound results of the MISION! intervention study. *JACC Cardiovasc Interv* 1(2):192–201
76. Valgimigli M et al (2008) Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA* 299(15):1788–1799
77. Laarmann GJ et al (2006) Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 355(11):1105–1113
78. Chechi T et al (2007) Single-center randomized evaluation of paclitaxel-eluting versus conventional stent in acute myocardial infarction (SELECTION). *J Interv Cardiol* 20(4):282–291
79. Menichelli M et al (2007) Randomized trial of Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction (SESAMI). *J Am Coll Cardiol* 49(19):1924–1930
80. Valgimigli M et al (2005) Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. *JAMA* 293(17):2109–2117
81. Spaulding C et al (2009) Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 355(11):1093–1104
82. Stone GW et al (2008) Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 358(21):2218–2230

83. Diaz de la Llera LS et al (2007) Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. *Am Heart J* 154(1):164 e1–164 e6
84. Brar SS et al (2009) Use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 53(18):1677–1689
85. Steg PG et al (2009) Mortality following placement of drug-eluting and bare-metal stents for ST-segment elevation acute myocardial infarction in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 30(3):321–329
86. Daemen J et al (2007) Comparison of three-year clinical outcome of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents versus bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the RESEARCH and T-SEARCH Registries). *Am J Cardiol* 99(8):1027–1032
87. Campo G et al (2010) Long-term outcome after drug eluting stenting in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: data from the REAL registry. *Int J Cardiol* 140(2):154–160
88. Mauri L et al (2008) Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 359(13):1330–1342
89. Baz JA et al (2008) Spanish cardiac catheterization and coronary intervention registry. 17th official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990–2007). *Rev Esp Cardiol* 61(12):1298–1314
90. Bonzel T et al (2008) Leitlinie Perkutane Koronare Intervention (PCI). *Clin Res Cardiol* 97(8):513–547
91. Colombo A, Latib A (2008) Treatment of drug-eluting stent restenosis with another drug-eluting stent: do not fail the second time! *Rev Esp Cardiol* 61(11):1120–1122
92. Alfonso F et al (2008) Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis results of the RIBS-II (Restenosis Intra-stent: balloon angioplasty vs. elective sirolimus-eluting Stenting) study. *J Am Coll Cardiol* 52(20):1621–1627
93. Cosgrave J et al (2007) Repeated drug-eluting stent implantation for drug-eluting stent restenosis: the same or a different stent. *Am Heart J* 153(3):354–359
94. Garg S et al (2007) Treatment of drug-eluting stent restenosis with the same versus different drug-eluting stent. *Catheter Cardiovasc Interv* 70(1):9–14
95. Mehilli J et al (2010) Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J Am Coll Cardiol* 55(24):2710–2716
96. Habara S, Mitsudo K, Kadota K, Goto T et al (2011) Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 4(2):149–154
97. Colombo A et al (2009) Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (Coronary Bifurcations: application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) Study. *Circulation* 119(1):71–78
98. Ferenc M et al (2008) Randomized trial on routine vs. Provisional T-stenting in the treatment of de novo coronary bifurcation lesions. *Eur Heart J* 29(23):2859–2867
99. Hildick-Smith D et al (2010) Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation* 121(10):1235–1243
100. Erglis A et al (2009) Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents: the Nordic stent technique study. *Circ Cardiovasc Interv* 2(1):27–34
101. Steigen TK et al (2006) Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 114(18):1955–1961
102. Zamani P, Kinlay S (2011) Long-term risk of clinical events from stenting side-branches of coronary bifurcation lesions with drug-eluting and bare-metal stents: an observational meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 77(2):202–212
103. Ferenc M et al (2010) Long-term outcome of percutaneous catheter intervention for de novo coronary bifurcation lesions with drug-eluting stents or bare-metal stents. *Am Heart J* 159(3):454–461
104. Zhang F, Dong L, Ge J (2009) Simple versus complex stenting strategy for coronary artery bifurcation lesions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Heart* 95(20):1676–1681
105. Hakeem A et al (2009) Provisional vs. complex stenting strategy for coronary bifurcation lesions: meta-analysis of randomized trials. *J Invasive Cardiol* 21(11):589–595
106. Thomas M et al (2006) Percutaneous coronary intervention for bifurcation disease. A consensus view from the first meeting of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention* 2(2):149–153
107. Niemela M et al (2011) Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation* 123(1):79–86
108. Schofer J et al (2003) Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 362(9390):1093–1099
109. Ardissino D et al (2004) Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 292(22):2727–2734
110. Mehilli J et al (2006) Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J* 27(3):260–266
111. Pfisterer M et al (2009) Long-term benefit-risk balance of drug-eluting vs. Bare-metal stents in daily practice: Does stent diameter matter? Three-year follow-up of BASKET. *Eur Heart J* 30(1):16–24
112. Menozzi A et al (2009) Twenty-four months clinical outcomes of sirolimus-eluting stents for the treatment of small coronary arteries: the long-term SES-SMART clinical study. *Eur Heart J* 30(17):2095–2101
113. Elezi S et al (2006) Vessel size and outcome after coronary drug-eluting stent placement: results from a large cohort of patients treated with sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 48(7):1304–1309
114. Godino C et al (2008) Clinical and angiographic follow-up of small vessel lesions treated with paclitaxel-eluting stents (from the TRUE Registry). *Am J Cardiol* 102(8):1002–1008
115. Tanimoto S et al (2007) Two-year clinical outcome after coronary stenting of small vessels using 2.25-mm sirolimus- and paclitaxel-eluting stents: Insight into the RESEARCH and T-SEARCH registries. *Catheter Cardiovasc Interv* 69(1):94–103
116. Hermiller JB et al (2009) Clinical and angiographic comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in small coronary arteries: a post hoc analysis of the SPIRIT III randomized trial. *Am Heart J* 158(6):1005–1010
117. Bartorelli AL et al (2010) An everolimus-eluting stent versus a paclitaxel-eluting stent in small vessel coronary artery disease: a pooled analysis from the SPIRIT II and SPIRIT III trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 76(1):60–66
118. Unverdorben M et al (2010) Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 99(3):165–174
119. Colmenarez HJ et al (2010) Efficacy and safety of drug-eluting stents in chronic total coronary occlusion recanalization: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 55(17):1854–1866
120. Kelbaek H et al (2006) The Stenting Coronary Arteries in Non-stress/benestent Disease (SCAND-STENT) trial. *J Am Coll Cardiol* 47(2):449–455
121. Suttrop MJ et al (2006) Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation* 114(9):921–928
122. Garcia-Garcia HM et al (2007) Three-year clinical outcomes after coronary stenting of chronic total occlusion using sirolimus-eluting stents: insights from the rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam cardiology hospital-(RESEARCH) registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 70(5):635–639
123. Kandzari DE et al (2009) Clinical and angiographic outcomes with sirolimus-eluting stents in total coronary occlusions: the ACROSS/TOSCA-4 (Approaches to Chronic Occlusions With Sirolimus-Eluting Stents/Total Occlusion Study of Coronary Arteries-4) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2(2):97–106
124. Rubartelli P et al (2010) Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stent for treatment of patients with total coronary occlusions: results of the GISSOC II-GISE multicentre randomized trial. *Eur Heart J* 31(16):2014–2020
125. Patel MR et al (2009) ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology: endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Circulation* 119(9):1330–1352
126. Wijns W et al (2010) Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 31(20):2501–2555
127. Tamburino C et al (2009) Comparison of drug-eluting stents and bare-metal stents for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 103(2):187–193

128. Kim YH et al (2009) Long-term safety and effectiveness of unprotected left main coronary stenting with drug-eluting stents compared with bare-metal stents. *Circulation* 120(5):400–407
129. Biondi-Zoccai GG et al (2008) A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease. *Am Heart J* 155(2):274–283
130. Pandya SB et al (2010) Drug-eluting versus bare-metal stents in unprotected left main coronary artery stenosis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 3(6):602–611
131. Erglis A et al (2007) A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 50(6):491–497
132. Palmerini T et al (2008) Two-year clinical outcome with drug-eluting stents versus bare-metal stents in a real-world registry of unprotected left main coronary artery stenosis from the Italian Society of Invasive Cardiology. *Am J Cardiol* 102(11):1463–1468
133. Buszman PE et al (2009) Early and long-term results of unprotected left main coronary artery stenting: the LE MANS (Left Main Coronary Artery Stenting) registry. *J Am Coll Cardiol* 54(16):1500–1511
134. Seung KB et al (2008) Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 358(17):1781–1792
135. Wu X et al (2010) Comparison of long-term (4-year) outcomes of patients with unprotected left main coronary artery narrowing treated with drug-eluting stents versus coronary-artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 105(12):1728–1734
136. White AJ et al (2008) Comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous drug-eluting stent implantation for treatment of left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 1(3):236–245
137. Rodes-Cabau J et al (2008) Nonrandomized comparison of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in octogenarians. *Circulation* 118(23):2374–2381
138. Brener SJ et al (2008) Comparison of percutaneous versus surgical revascularization of severe unprotected left main coronary stenosis in matched patients. *Am J Cardiol* 101(2):169–172
139. Park DW et al (2010) Long-term outcomes after stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol* 56(17):1366–1375
140. Chieffo A et al (2010) 5-year outcomes following percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass graft for unprotected left main coronary artery lesions: the Milan experience. *JACC Cardiovasc Interv* 3(6):595–601
141. Toyofuku M et al (2009) Three-year outcomes after sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: insights from the J-Cypher registry. *Circulation* 120(19):1866–1874
142. Meliga E et al (2009) Impact of drug-eluting stent selection on long-term clinical outcomes in patients treated for unprotected left main coronary artery disease: the sirolimus vs paclitaxel drug-eluting stent for left main registry (SP-DELFT). *Int J Cardiol* 137(1):16–21
143. Montalescot G et al (2009) Unprotected left main revascularization in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 30(19):2308–2317
144. Naik H et al (2009) A meta-analysis of 3,773 patients treated with percutaneous coronary intervention or surgery for unprotected left main coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2(8):739–747
145. Lee MS et al (2010) Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 105(11):1540–1544
146. Takagi H, Matsui M, Umemoto T (2010) Increased late mortality with percutaneous stenting for unprotected left main coronary artery stenosis relative to coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of observational studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139(5):1351–1353
147. Buszman PE et al (2008) Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol* 51(5):538–545
148. Serruys PW et al (2009) Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 360(10):961–972
149. Morice MC et al (2010) Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 121(24):2645–2653
150. Park SJ et al (2011) Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 364(18):1718–1727
151. Garg S, Serruys PW (2010) Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol* 56(10 Suppl):S1–S42
152. Meliga E et al (2008) Longest available clinical outcomes after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: the DELFT (Drug Eluting stent for LeFT main) registry. *J Am Coll Cardiol* 51(23):2212–2219
153. Lee JY et al (2009) Long-term clinical outcomes of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents for patients with unprotected left main coronary artery disease: analysis of the MAIN-COMPARE (revascularization for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison of percutaneous coronary angioplasty versus surgical revascularization) registry. *J Am Coll Cardiol* 54(9):853–859
154. Mehilli J et al (2009) Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 53(19):1760–1768
155. Vaquerizo B et al (2009) Unprotected left main stenting in the real world: two-year outcomes of the French left main taxus registry. *Circulation* 119(17):2349–2356
156. Hamilos M et al (2009) Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation* 120(15):1505–1512
157. Park SJ et al (2009) Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2(3):167–177
158. Sheiban I et al (2009) Incidence and management of restenosis after treatment of unprotected left main disease with drug-eluting stents 70 restenotic cases from a cohort of 718 patients: FAILS (Failure in Left Main Study). *J Am Coll Cardiol* 54(13):1131–1136
159. Lee JY et al (2011) Incidence, predictors, treatment, and long-term prognosis of patients with restenosis after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 57(12):1349–1358
160. Brilakis ES et al (2010) Outcomes after implantation of the TAXUS paclitaxel-eluting stent in saphenous vein graft lesions: results from the ARRI-VE (TAXUS Peri-Approval Registry: a Multicenter Safety Surveillance) program. *JACC Cardiovasc Interv* 3(7):742–750
161. Vermeersch P et al (2007) Increased late mortality after sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in diseased saphenous vein grafts: results from the randomized DELAYED RISC trial. *J Am Coll Cardiol* 50(3):261–267
162. Brilakis ES et al (2009) A randomized controlled trial of a paclitaxel-eluting stent versus a similar bare-metal stent in saphenous vein graft lesions: the SOS (Stenting of Saphenous Vein Grafts) trial. *J Am Coll Cardiol* 53(11):919–928
163. Jeger RV et al (2009) Drug-eluting stents compared with bare metal stents improve late outcome after saphenous vein graft but not after large native vessel interventions. *Cardiology* 112(1):49–55
164. Brilakis ES, Saeed B, Banerjee S (2010) Drug-eluting stents in saphenous vein graft interventions: a systematic review. *EuroIntervention* 5(6):722–730
165. Lee MS et al (2010) Comparison by meta-analysis of drug-eluting stents and bare metal stents for saphenous vein graft intervention. *Am J Cardiol* 105(8):1076–1082
166. Sanchez-Recalde A et al (2010) Safety and efficacy of drug-eluting stents versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions: a meta-analysis. *EuroIntervention* 6(1):149–160
167. Meier P et al (2010) Drug-eluting versus bare-metal stent for treatment of saphenous vein grafts: a meta-analysis. *PLoS One* 5(6):e11040
168. Mehta SR et al (2010) Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 376(9748):1233–1243
169. Mehta SR, Eikelboom JW, Yusuf S (2011) Double-dose clopidogrel in patients undergoing PCI for ACS – authors' reply. *Lancet* 377(9762):298
170. Kleber FX et al, on behalf of the German Drug-Eluting Balloon Consensus Group (2011) How to use the drug-eluting balloon. Recommendations by the German consensus group. *EuroIntervention* 7(K):125–128
171. Neubauer H et al (2009) Comparing the antiplatelet effect of clopidogrel hydrogensulfate and clopidogrel besylate: a crossover study. *Clin Res Cardiol* 98(9):533–540
172. Price MJ et al (2011) Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 305(11):1097–1105

173. Abraham NS et al (2010) ACCF/ACG/AHA 2010 Expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 122(24):2619–2633
174. Payne CD et al (2007) Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol* 50(5):555–562
175. Brandt JT et al (2007) A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 153(1):66 e9–66 e16
176. Wiviott SD et al (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357(20):2001–2015
177. Wiviott SD et al (2008) Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 371(9621):1353–1363
178. Storey RF et al (2007) Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y12 receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 50(19):1852–1856
179. Husted S et al (2006) Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 27(9):1038–1047
180. Wallentin L et al (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361(11):1045–1057
181. Cannon CP et al (2010) Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 375(9711):283–293
182. Nabauer M et al (2009) The registry of the German competence NETwork on atrial fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 11(4):423–434
183. Connolly S et al (2006) Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 367(9526):1903–1912
184. Lip GY, Huber K, Andreotti F et al (2010) Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost* 103:13–28
185. Vicenzi MN et al (2006) Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 96(6):686–693
186. Hoffmeister HM, Bode C, Darius H et al (2010) Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen. *Kardiologie* 4:365–374
187. Mauri L et al (2007) Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 356(10):1020–1029
188. Iakovou I et al (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 293(17):2126–2130
189. Ong AT et al (2005) Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 45(12):2088–2092
190. Cutlip DE et al (2007) Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 115(17):2344–2351
191. Holmes DR Jr et al (2007) Thrombosis and drug-eluting stents: an objective appraisal. *J Am Coll Cardiol* 50(2):109–118
192. Aoki J et al (2007) Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 69(3):380–386
193. Lee MS et al (2007) Stent fracture associated with drug-eluting stents: clinical characteristics and implications. *Catheter Cardiovasc Interv* 69(3):387–394
194. Nakazawa G et al (2009) Incidence and predictors of drug-eluting stent fracture in human coronary artery a pathologic analysis. *J Am Coll Cardiol* 54(21):1924–1931
195. Aoki A et al (2007) Late multiple stent fractures following deployment of sirolimus-eluting stents for diffuse right coronary artery stenosis. *Int Heart J* 48(6):767–772
196. Shaikh F et al (2008) Stent fracture, an incidental finding or a significant marker of clinical in-stent restenosis? *Catheter Cardiovasc Interv* 71(5):614–618
197. McFadden EP et al (2004) Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 364(9444):1519–1521
198. Cook S et al (2007) Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 115(18):2426–2434
199. Hoeven BL van der et al (2008) Sirolimus-eluting stents versus bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 9-month angiographic and intravascular ultrasound results and 12-month clinical outcome results from the MISSION! Intervention Study. *J Am Coll Cardiol* 51(6):618–626
200. Morice MC et al (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346(23):1773–1780
201. Byrne RA et al (2009) Randomized, non-inferiority trial of three limus agent-eluting stents with different polymer coatings: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of 3 Limus-Eluting Stents (ISAR-TEST-4) trial. *Eur Heart J* 30(20):2441–2449
202. Kereiakes DJ et al (2010) Comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting coronary stents in patients undergoing multilesion and multivessel intervention The SPIRIT III (a clinical evaluation of the investigational device XIENCEV Everolimus Eluting Coronary Stent System [EECCSS]) in the treatment of subjects with de novo native coronary artery lesions) and SPIRIT IV (clinical evaluation of the XIENCE V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of subjects with de novo native coronary artery lesions) randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 3(12):1229–1239
203. Ormiston JA et al (2010) Six-month results of the NEVO Res-Elution I (NEVO RES-I) trial: a randomized, multicenter comparison of the NEVO sirolimus-eluting coronary stent with the TAXUS Liberté paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary artery lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 3(6):556–564
204. Cremers B et al (2010) Treatment of coronary in-stent restenosis with a novel paclitaxel urea coated balloon. *Minerva Cardioangiol* 58(5):583–588
205. Stone GW et al (2005) Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 294(10):1215–1223
206. Kastrati A et al (2005) Paclitaxel-eluting stent versus Sirolimus-eluting stent for the prevention of restenosis in diabetic patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 45(9):22-3–22-3