

Kardiologie 2018 · 12:26–52
<https://doi.org/10.1007/s12181-017-0202-9>
 Online publiziert: 11. Oktober 2017
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH - all rights reserved 2017



H. M. Nef¹ · M. Abdel-Wahab² · S. Achenbach³ · M. Joner⁴ · B. Levenson⁵ · J. Mehilli⁶ · H. Möllmann⁷ · H. Thiele⁸ · R. Zahn⁹ · T. Zeus¹⁰ · A. Elsässer¹¹

¹ Medizinische Klinik I, Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Giessen, Deutschland

² Herzzentrum, Segeberger Kliniken, Bad Segeberg, Deutschland

³ Medizinische Klinik 2, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland

⁴ Kardiologie, Herzzentrum München, München, Deutschland

⁵ Kardiologische Gemeinschaftspraxis und Herzkatheterlabor, Berlin, Deutschland

⁶ Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik I, DZHK (Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung e.V.), Standort München, Ludwig-Maximilian-Universität, München, Deutschland

⁷ Klinik für Innere Medizin I, St.-Johannes-Hospital, Dortmund, Deutschland

⁸ Herzzentrum, Klinik für Innere Medizin/Kardiologie Leipzig, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland

⁹ Medizinische Klinik B, Klinikum der Stadt Ludwigshafen, Ludwigshafen, Deutschland

¹⁰ Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

¹¹ Herzzentrum, Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

Medikamentenfreisetzende Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter

Positionspapier der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.

Inhalt

- 1 Einleitung und Methoden
- 2 Medikamentenfreisetzende Koronarstents (DES)
 - 2.1 Produktspezifika
 - 2.2 Klinische Indikationen
 - 2.3 Läsionsbezogene Indikationen
 - 2.4 Limitationen der DES
- 3 Bioresorbierbare Scaffolds (BRS)
 - 3.1 Produktspezifika
 - 3.2 Klinische und läsionsbezogene Indikation
- 4 Medikamentenbeschichtete Ballonkatheter (DCB)
 - 4.1 Produktspezifika
 - 4.2 Klinische und läsionsbezogene Indikation

- 4.3 Limitationen von DCB
- 5 Alternative Stentkonzepte
 - 5.1 Bifurkationsstents
 - 5.2 Selbstexpandierbarer DES
- 6 Duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) nach PCI
 - 6.1 DAPT bei stabiler koronarer Herzkrankung
 - 6.2 DAPT bei akutem Koronarsyndrom
 - 6.3 Kombination DAPT mit oraler Antikoagulation

1 Einleitung und Methoden

Die perkutane koronare Intervention wurde 1977 durch Andreas Grüntzig

eingeführt und stellt heute eines der wichtigsten therapeutischen Verfahren innerhalb der interventionellen Kardiologie dar [1]. In der Anfangsphase war die alleinige Ballonangioplastie durch akute Dissektionen mit der Folge des plötzlichen Gefäßverschlusses, durch „elastic recoil“ und durch Restenosen limitiert. Durch die Einführung koronarer Stents konnte die Sicherheit und die Effektivität der Prozedur allerdings deutlich gesteigert werden, was bis dahin erforderliche „chirurgische Standby“ obsolet machte [2, 3]. Trotzdem stellt die durch Stents verursachte Verletzung der Arterienwand einen Reiz für neointimale Hyperplasie dar, die bei frühen Stentgenerationen ohne Beschichtung mit

| Abkürzungen | |
|-------------|--|
| ACS | „Acute coronary syndrome“, akutes Koronarsyndrom |
| BES | Biolimus-freisetzender Stent |
| BMS | „Bare metal stent“, unbeschichteter Metallstent |
| BRS | Bioresorbierbarer Scaffold |
| CABG | Koronar-arterielle Bypassoperation |
| CTO | „Chronic total occlusion“, chronischer Koronararterienverschluss |
| DAPT | Duale Thrombozytenaggregationshemmung |
| DCB | „Drug coated balloon“, medikamentenbeschichteter Ballon |
| DES | „Drug eluting stent“, medikamentenfreisetzender Stent |
| DTAH | Kombinierte („duale“) Thrombozytenaggregationshemmung |
| EES | Everolimus-freisetzender Stent |
| ISR | „In-stent restenosis“, In-Stent-Stenose |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| IVUS | Intravaskulärer Ultraschall |
| LLL | „Late lumen loss“, angiographischer Lumenverlust |
| MACCE | „Major adverse cardiac and cerebrovascular events“, schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen |
| MACE | „Major adverse cardiac events“, schwere kardiale Ereignisse (meist Tod, Myokardinfarkt, TLR) |
| NOAC | „Novel oral anticoagulant“ |
| NSTEMI | „Non-ST-elevation myocardial infarction“, Herzinfarkt ohne ST-Hebung |
| OCT | Optische Kohärenztomographie |
| PCI | „Percutaneous coronary intervention“, perkutane Koronarintervention |
| PES | Paclitaxel-freisetzender Stent |
| POBA | „Poor old balloon angioplasty“, alleinige Ballonaufdehnung |
| PTCA | Perkutane transluminale koronare Angioplastie |
| RCT | „Randomized clinical trials“, randomisierte klinische Studien |
| SES | Sirolimus-freisetzender Stent |

| Abkürzungen | |
|-------------|--|
| SVD | „Small vessel disease“, Erkrankung der kleinen Gefäße |
| STEMI | „ST-elevation myocardial infarction“, Herzinfarkt mit ST-Hebung |
| 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 |
| ZES | Zotarolimus-freisetzender Stent |

antiproliferativ wirkenden Substanzen bei etwa einem Drittel der Patienten zur In-Stent-Restenose (ISR) führt [2]. Medikamentenfreisetzende Stents („drug eluting stents“, DES) haben die Notwendigkeit erneuter Revaskularisationen im Vergleich zu unbeschichteten Stents entscheidend gesenkt [4, 5], allerdings führt die Verzögerung der Reendothelialisierung möglicherweise zu einem längerfristig erhöhten Risiko für Stentthrombosen [6].

Diese erneute Auflage des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) fasst unter der Federführung der Arbeitsgemeinschaft für Interventionelle Kardiologie (AGIK) die aktuelle Datenlage zu den DES, bioresorbierbaren Scaffolds (BRS) und medikamentenbeschichteten Ballons (DCB) zusammen.

Aufgrund der Vielzahl neu entwickelter Stentplattformen bzw. Beschichtungstechnologien beschränkt sich dieses Positionspapier auf die Diskussion klinisch bereits evaluierter Technologien. 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 (publi-

ziert bis Frühjahr 2017) berücksichtigt, in Einzelfällen die wurden Ergebnisse großer Register einbezogen. Mögliche Interessenkonflikte der Autoren wurden der DGK mitgeteilt. Aufgeführt und erwähnt sind nur in Deutschland erhältliche Produkte mit CE-Zulassung und verfügbaren Daten aus mindestens einer publizierten klinischen Studie oder einem Register.

2 Medikamentenfreisetzende Koronarstents (DES)

2.1 Produktspezifika

Produkte

Zu den DES der ersten Generation zählen im Wesentlichen der Sirolimus-beschichtete Stent (SES, Cypher und Cypher select, Cordis, USA) und der Paclitaxel-beschichtete Stent (PES, Taxus; Boston Scientific, USA), jeweils mit permanentem Polymer. Die Struttdicke der Stents betrug 132 bzw. 140 µm, die zusätzliche Dicke des Polymers 22 bzw. 13 µm. Die Produktion des Cypher-Stents ist seit 2011 eingestellt.

Mit der zweiten Generation der DES wurde die Struttdicke wesentlich verringert (ca. 80–90 µm), was zu einer deutlichen Reduktion der klinischen Ereignisse als auch zu verbesserten angiographischen Endpunkten hinsichtlich Malapposition und Reendothelialisierung führte [7]. Die Reduktion der Struttdicke wurde insbesondere durch die Verwendung neuer Metalllegierungen wie Kobalt-Chrom oder Platin-Chrom möglich, womit zudem eine verbesserte Radialkraft und eine erhöhte Röntgensichtbarkeit erreicht werden konnte. Eine weitere wesentliche Entwicklung war die Verwendung von biokompatibleren Polymeren, deren Einsatz zu einer weiteren Verbesserung des Sicherheitsprofils dieser Stents führte [8]. Trotzdem bestanden weiterhin Bedenken hinsichtlich der Verwendung eines permanenten Polymers, da präklinische und klinische Studien zeigten, dass diese mit einer persistierenden Inflammation und einer verzögerten Einheilung verbunden sein können. Insbesondere kann dies eine potenzielle Rolle bei spät auftretenden

Stentthrombosen und ISR (z. B. „late catch-up phenomenon“) spielen.

Die neuesten DES wurden deshalb mit biodegradierbaren Polymeren beschichtet. Der Hypothese entsprechend sollte nach vollständigem Abbau des Polymers ein BMS zurückbleiben, wodurch potenzielle Langzeitriskien einer permanenten Polymerbeschichtung eliminiert sein können.

Zusammenfassende, große Datenanalysen konnten zeigen, dass DES mit biodegradierbaren Polymeren im Vergleich zu DES der ersten Generation mit einem geringeren Risiko für sehr späte Stentthrombosen und klinischen Ereignissen assoziiert sind [9]. Eine konzeptionelle Weiterentwicklung dieser Stents war der Einsatz einer lediglich abluminalen Beschichtung mit biodegradierbaren Polymeren. Derartig konfigurierte DES konnten hinsichtlich klinischer Endpunkte eine Nichtunterlegenheit zum Everolimus-freisetzenden Stent (EES) mit permanentem Polymer demonstrieren [10]. Allerdings untersuchten 4 große Metaanalysen [11–14] DES mit permanentem vs. DES mit biodegradierbaren Polymeren. In diesen konnte gezeigt werden, dass der EES mit permanentem Polymer zum effizientesten und sichersten DES gehört und dementsprechend bisher den DES-Goldstandard in Bezug auf klinische Ereignisse und Thromboserate darstellt.

Schließlich wurden gänzlich polymerfreie DES entwickelt. Hierzu existieren einige Stentprodukte, bei denen das Medikament direkt auf einer mikroporösen oder nanoporösen Oberfläche aufgebracht wird. Hinsichtlich der Effektivität vollständig polymerfreier DES zeigte sich im Vergleich zu DES mit permanenten Polymeren auch im Langzeitverlauf kein Unterschied [15]. Ein Vorteil gegenüber unbeschichteten Stents (BMS) ist allerdings nachgewiesen [16].

Ein anderes Konzept verfolgt ein antikörperbeschichteter Stent, der eine abluminal beschichtete biodegradierbare Polymermatrix mit Sirolimus und eine luminal CD-34-Antikörperschicht aufweist. Trotz des theoretisch vielversprechenden Ansatzes sind die klinischen und angiographischen Ergebnisse denen

Kardiologie 2018 · 12:26–52 <https://doi.org/10.1007/s12181-017-0202-9>

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH - all rights reserved 2017

H. M. Nef · M. Abdel-Wahab · S. Achenbach · M. Joner · B. Levenson · J. Mehilli · H. Möllmann · H. Thiele · R. Zahn · T. Zeus · A. Elsässer

Medikamentenfreisetzende Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter. Positionspapier der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.

Zusammenfassung

Die rasante Entwicklung der Stenttechnologien seit Einführung der perkutanen Katheterintervention vor 40 Jahren erfordert eine stetige Weiterbildung des interventionell tätigen Kardiologen im klinischen Alltag. Eine sorgfältige Auswahl der jeweiligen Stentprodukte unter Berücksichtigung der Studienergebnisse gehört zu den täglichen Aufgaben. Gleichzeitig muss den individuell unterschiedlichen klinischen Situationen des Patienten Rechnung getragen werden und in den Entscheidungsalgorithmus einfließen. Das Positionspapier soll einen Überblick über die derzeit in Deutschland verfügbaren medi-

kamentös beschichteten Stents/Scaffolds und Ballons bieten. Darüber hinaus werden neben den Studienergebnissen der letzten Jahre insbesondere die klinischen Indikationen berücksichtigt und detailliert diskutiert. Schließlich werden die unterschiedlichen Aspekte im Rahmen der antithrombozytären Therapie nach PCI („percutaneous catheter interventions“) beleuchtet.

Schlüsselwörter

Medikamentenfreisetzende Stents · Einfache Metallstents · Medikamentenbeschichtete Ballonkatheter

Drug-eluting coronary stents/coronary scaffolds and drug-coated balloon catheters. Position paper of the interventional cardiology working group (AGIK) of the German Society of Cardiology – Cardiac and Circulatory Research

Abstract

The rapid development of stent technologies since the introduction of percutaneous catheter interventions (PCI) 40 years ago requires a continuous further education of interventional cardiologists in everyday clinical practice. Careful selection of the stent products, taking into account the study results, is one of the daily tasks. At the same time, the individually different clinical situations of patients must be considered and incorporated into the decision-making algorithm. This present positional paper is intended to provide an overview of currently

available drug-eluting stents/scaffolds and drug-coated balloon catheters in Germany. In addition to the study results of the last few years, the clinical indications are taken into consideration and discussed in detail. Finally, the article deals with the various aspects within the framework of antithrombotic therapy after PCI.

Keywords

Drug eluting stents · Bare metal stents · Drug coated balloons

des PES (Paclitaxel-freisetzender Stent) nicht überlegen [17].

Eine Übersicht der zurzeit in Deutschland verfügbaren DES mit mindestens einer randomisierten Studie einschließlich klinischer bzw. angiographischer Endpunkte gibt **Tab. 1**.

Die derzeit verfügbaren DES gehören der zweiten Generation an. Darunter werden in diesem Positionspapier zur Vereinfachung alle neuen DES subsummiert, die entweder mit einem per-

manenten oder einem biokompatiblen/biodegradierbaren Polymer beschichtet sind. Auf diese entsprechenden Charakteristika einzelner Stents wird in den entsprechenden Abschnitten hingewiesen. Zu den derzeit in Deutschland erhältlichen DES mit permanentem Polymer gehören die Produkte Xience (Abbott Vascular), Promus (Boston Scientific), Endeavor, Resolute Integrity und Onyx (Medtronic). Die derzeit verfügbaren DES mit biodegradierbarem

Tab. 1 Medikamentenbeschichtete Stents mit CE-Zulassung, Verfügbarkeit in Deutschland und mindestens einer randomisierten publizierten Studie

| Stentsystem | Hersteller | Medikament | Trägerbeschichtung | Stentgerüst | Endpunkt klinisch | Endpunkt angiographisch | Literatur |
|--|---------------------|---------------|---|------------------------|-------------------|-------------------------|-----------------|
| DES mit permanenter Polymerbeschichtung | | | | | | | |
| Taxus Express | Boston Scientific | Paclitaxel | Poly-Styren-b-iso-butylen-b-styren (SIBS) | Stainless Steel | ++ | ++ | [8, 19–23] |
| Xience | Abbott Vascular | Everolimus | Poly-Vinyliden-Fluorid-Hexafluoropropylen (PVDF-HFP) | CoCr | +++ | +++ | [8, 20, 24, 25] |
| Promus Promus Element | Boston Scientific | Everolimus | Poly-Vinyliden-Fluorid-Hexafluoropropylen (PVDF-HFP) | CoCr Platin-Chrom | ++ | ++ | [8, 24, 26] |
| Endeavor | Medtronic | Zotarolimus | Phosphorylcholin (ABT 578) | CoCr | ++ | ++ | [21, 27, 28] |
| Resolute Integrity Resolute Onyx | Medtronic | Zotarolimus | 3 Komponenten Biolinx | CoCr Platinium Iridium | ++ + | ++ + | [28, 29] |
| DES mit biodegradierbarer Polymerbeschichtung | | | | | | | |
| Biomatrix Neoflex | Biosensors | Biolimus A9 | Resorbierbares Polymer | Edelstahl | + | – | [30, 31] |
| Orsiro | Biotronik | Sirolimus | Biolute PLLA | CoCr | + | + | [32] |
| Synergy | Boston Scientific | Everolimus | Abluminal PLGA | Platinium Chrom | + | + | [33] |
| Ultimaster | Terumo | Sirolimus | Abluminal Poly (DL-lactide-co-caprolactone) | CoCr | + | + | [34] |
| Polymerfreie DES | | | | | | | |
| Biofreedom | Biosensors | Biolimus A9 | Abluminale mikroporöse Oberfläche | Stainless Steel | + | + | [35] |
| Coroflex ISAR | Braun | Sirolimus | Probucol | CoCr | + | + | [15] |
| Yukon Choice | Translumina | Sirolimus | Abluminale mikroporöse Oberfläche | Stainless Steel | + | + | [36] |
| DES mit anderen Technologien | | | | | | | |
| Combo | Orbus-Neich Medical | EPC+Sirolimus | Abluminal biodegradierbares Polymer und luminal CD34-AK | Stainless Steel | + | + | [17] |

AK Antikörper

Polymer sind Biomatrix Neoflex (Biosensors), Synergy (Boston Scientific), Orsiro (Biotronik), DESyne (Elixir) und Ultimaster (Terumo). Zu den polymerfreien DES zählen die Stents Coroflex ISAR (B.Braun), Yukon Choice (Translumina) und Biofreedom (Biosensors).

Die ESC (European Society of Cardiology)-Richtlinien für die myokardiale Revaskularisierung empfehlen, DES mit solider klinischer Datengrundlage zu verwenden, die in randomisierten kontrollierten Studien untersucht wurden [18].

Aktuelle Studienlage

Seit dem letzten Update dieses Positionspapiers in 2011 sind insgesamt 21 pros-

pektiv randomisierte Studien erschienen, welche die Einschlusskriterien von „all comers“ Studien erfüllen.

DES mit permanentem Polymer. In der GARA-GARA-Studie wurde die Effektivität und Sicherheit der beiden Erstgenerations-DES (Paclitaxel-freisetzend, PES, und Sirolimus-freisetzend, SES) in einem einzigen Zentrum an 800 konsekutiven Patienten nach 12 Monaten verglichen. Dabei zeigte sich eine klare Überlegenheit von SES hinsichtlich des primären Endpunktes MACE (zusammengesetzt aus kardialem Tod, Myokardinfarkt, Bypassoperation und Zielgefäßrevaskularisation; [37]).

In der ZEUS-Studie wurde der Zotarolimus-freisetzende Stent (Endeavor, ZES-E) mit verschiedenen BMS hinsichtlich des Auftretens von MACE (Tod, Myokardinfarkt, Zielgefäßrevaskularisation) in 1606 Patienten nach 12 Monaten verglichen. Die Dauer der dualen antithrombozytären Therapie richtete sich in dieser Studie nach den klinischen Charakteristika der Patienten und erlaubte eine auf einen Monat beschränkte Therapie in beiden Stentgruppen. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit des ZES-E hinsichtlich der primären Endpunkte [38].

In der PROTECT-Studie, in welcher der ZES-E (Endeavor) mit dem SES (Cypher) hinsichtlich des primären

Tab. 2 Übersicht der wichtigsten DES-Studien mit klinischen oder angiographischen Endpunkten seit 2011

| Jahr | Name | Stentvergleich | Primärer Endpunkt | Patienten (N) | Literatur |
|------|--------------|------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------|
| 2011 | GARA-GARA | SES vs. PES | MACE nach 12 Mo | 400:400 | [37] |
| | ISAR-TEST 5 | DUAL DES vs. R-ZES | TLF nach 12 Mo | 2002:1000 | [15] |
| 2012 | PROTECT | E-ZES vs. SES | ST nach 3 Jahren | 4357:4352 | [39] |
| | RESET | CoCr EES vs. SES | TLR nach 12 Mo | 1597:1600 | [40] |
| | SORT-OUT IV | CoCr EES vs. SES | TLF nach 18 Mo | 1390:1384 | [41] |
| 2013 | APPENDIX AMI | CoCr EES vs. SES | TVF | 498:479 | [51] |
| | COMPARE II | BP-BES vs. CoCr EES | TVF nach 12 Mo | 1795:912 | [45] |
| | HOST-ASSURE | PtCr EES vs. R-ZES | TLF nach 12 Mo | 2503:1252 | [42] |
| | PROMISE | PES vs. PtCr EES | TVR nach 12 Mo | 410:416 | [52] |
| | NEXT | BP-BES vs. CoCr EES | TLR nach 12 Mo | 1617:1618 | [44] |
| 2014 | SORT-OUT V | BP-BES vs. SES | TVF nach 9 Mo | 1229:1239 | [46] |
| | BIOSCIENCE | O-SES vs. CoCr EES | TLF nach 12 Mo | 1063:1052 | [47] |
| | DUTCH PEERS | R-ZES vs. PtCr EES | TVF nach 12 Mo | 905:905 | [43] |
| | CENTURY II | U-SES vs. CoCr EES | TLF nach 9 Mo | 561:562 | [34] |
| 2015 | PRODIGY | BMS vs. E-ZES vs. PES vs. CoCr EES | TVF nach 24 Mo | 502:500:500:501 | [53] |
| | EVOLVE II | PtCr EES vs. BP-PtCr EES | TLF nach 24 Mo | 838:846 | [49] |
| 2016 | LEADERS FREE | PF-BES vs. BMS | MACE nach 12 Mo | 1221:1211 | [16] |
| | SORT-OUT VI | R-ZES vs. BP-BES | TLF nach 12 Mo | 1502:1497 | [48] |
| | SORT-OUT VII | O-SES vs. BP-BES | TLF nach 12 Mo | 1261:1264 | [50] |
| | ZEUS | BMS vs. E-ZES | TLF nach 12 Mo | 804:802 | [38] |

Endpunktes der definitiven oder wahrscheinlichen Stentthrombose an insgesamt 8791 Patienten nach 3 Jahren verglichen wurde, zeigte sich eine vergleichbare Rate an Stentthrombosen (1,4 % für den ZES-E-Stent vs. 1,8 % für den SES, $p = 0,22$; [39]).

Die RESET-Studie verglich einen EES (Xience) multizentrisch mit dem SES (Cypher) hinsichtlich des primären Endpunktes der Zielgefäßrevaskularisation bei 3197 Patienten. Es zeigte sich eine Nichtunterlegenheit des EES (4,3 % für den EES vs. 5,0 % für den SES, $p < 0,0001$; [40]).

In der SORT-OUT-IV-Studie wurden Patienten ebenfalls zu EES (Xience, 1390 Patienten) oder SES (Cypher, 1384 Patienten) randomisiert. Sowohl nach 9 als auch nach 18 Monaten konnte in dieser Studie die Nichtunterlegenheit des EES hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes (kardialer Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose) gezeigt werden. Sowohl nach 9 als auch nach

18 Monaten zeigte sich eine höhere Rate an Stentthrombosen für SES [41].

In der HOST-ASSURE-Studie erhielten 3755 Patienten randomisiert entweder EES und Platin-Chrom-Legierung (Promus) oder den Zotarolimus-freisetzenden mit permanentem Polymer (Resolute Integrity, ZES-R). Als primärer Endpunkt wurde das Zielgefäßversagen (kardialer Tod, Ischämie-bedingte Zielgefäßrevaskularisation und nichtfataler Myokardinfarkt im Zielgefäß) nach einem Jahr definiert. Dieser wurde bei exakt 2,9 % der Patienten beider Behandlungsgruppen erreicht und somit wurde die Nichtunterlegenheit des EES mit permanentem Polymer und Platin-Chrom-Legierung nachgewiesen [42].

In der DUTCH-PEERS-Studie wurde ebenfalls der EES und Platin-Chrom-Legierung (Promus) mit dem ZES-R (Resolute) bei 1811 Patienten verglichen. Der primäre Endpunkt dieser Studie (Zielgefäßversagen, definiert als zusammengesetzter Endpunkt aus kardialem Tod, Zielgefäßmyokardinfarkt und Zielgefäß-

revaskularisation) wurde in 6 % der Patienten erreicht, welche dem ZES-R zugeteilt wurden und in 5 % der Patienten, welche den EES erhielten ($p = 0,006$ für Nichtunterlegenheit; [43]).

DES mit biodegradierbarem Polymer.

Der BES (Biomatrix Flex) mit biodegradierbarem Polymer wurde in der NEXT-Studie an insgesamt 3235 Patienten mit dem EES verglichen, das Follow-up betrug 1 Jahr. Der primäre Endpunkt, definiert als Zielgefäßrevaskularisation, wurde in 4,2 % beider Gruppen erreicht und somit die Nichtunterlegenheit des BES bewiesen ($p < 0,0001$) [44].

In der COMPARE-II-Studie wurden insgesamt 2707 Patienten entweder zu einem Biolimus-freisetzenden Stent (BES) mit biodegradierbarem Polymer (Nobori) oder zu einem EES mit permanentem Polymer (Xience) randomisiert. Der primäre Endpunkt setzte sich aus einer Sicherheitskomponente (kardialer Tod und nichtfataler Myokardinfarkt) und einer Effektivitätskomponente (klinisch indizierte Zielgefäßrevaskularisation) zusammen. Der primäre Endpunkt wurde nach 12 Monaten bei 5,2 % der Patienten mit BES und 4,8 % der Patienten mit EES erreicht ($p < 0,0001$ für Nichtunterlegenheit; [45]).

Demgegenüber konnte die Nichtunterlegenheit des BES mit biodegradierbarem Polymer (Nobori) verglichen mit dem Sirolimus-freisetzenden Stent der ersten Generation in der SORT-OUT-V-Studie nach 9 Monaten nicht nachgewiesen werden. Der primäre Endpunkt war in dieser Studie zusammengesetzt aus kardialem Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose und wurde in 3,1 % der Patienten mit Sirolimus-freisetzenden Stents erreicht vs. 4,1 % der Patienten, die den BES erhielten ($p = 0,06$ für Nichtunterlegenheit; [46]). Ausschlaggebend war hierbei die signifikant höhere Stentthromboserate im BES nach 12 Monaten.

Die BIOSCIENCE-Studie verglich einen neuen SES mit biodegradierbarem Polymer (Orsiro) mit dem EES (Xience) in insgesamt 2119 Patienten. Der primäre Endpunkt der Studie wurde als Zielgefäßversagen nach einem Jahr definiert (kardialer Tod, Zielgefäßmyokardinfarkt und klinisch indizierte

Zielläsionrevaskularisation). Die Studie wurde als Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert und konnte diese belegen (Ereignisrate 6,5 % für Sirolimus-freisetzende Stents vs. 6,6 % für EES, $p < 0,0004$; [47]).

In der CENTURY-II-Studie wurde ein weiterer neuer SES mit biodegradierbarem Polymer (Ultimaster) mit dem EES (Xience) in 1123 Patienten verglichen. Nach 9 Monaten zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunktes (Freiheit von Zielgefäßversagen) kein Unterschied. In beiden Stentgruppen lag die Stentthromboseeraterate bei 0,9 % [34].

Der ZES-R (Resolute Integrity) wurde in der SORT-OUT-VI-Studie gegen den BES mit biodegradierbarem Polymer (Biomatrix Flex) in insgesamt 1502 Patienten verglichen. Es ergab sich in dieser Studie eine Nichtunterlegenheit des ZES-R hinsichtlich des primären Endpunktes nach einem Jahr (kardialer Tod, Zielgefäßmyokardinfarkt und Zielläsionrevaskularisation) verglichen mit dem BES ($p = 0,004$; [48]).

Effektivität und Sicherheit eines EES mit biodegradierbarem Polymer und Platin-Chrom Legierung (Synergy) wurde mit einem EES mit permanentem Polymer und Platin-Chrom Legierung (Promus) verglichen. Der primäre Endpunkt hinsichtlich der Ereignisse kardialer Tod, Zielläsion-Myokardinfarkt und Zielläsionrevaskularisierung war in der EVOLVE-II-Studie nicht signifikant unterschiedlich. Es zeigte sich dementsprechend eine Nichtunterlegenheit des EES mit biodegradierbarem Polymer und Platin-Chrom Legierung bei einer Stentthromboseeraterate von 0,4 % [49].

In der SORT-OUT-VII-Studie wurde der SES mit biodegradierbarem Polymer (Orsiro) mit dem BES mit biodegradierbarem Polymer (Nobori) verglichen. Hierbei wurden insgesamt 2525 Patienten eingeschlossen und hinsichtlich des Erreichens des primären Endpunktes (Zielgefäßversagen) nach 12 Monaten analysiert. Dieser wurde in 3,8 % der SES und in 4,6 % der BES erreicht. Die Studie konnte somit die Nichtunterlegenheit des SES mit biodegradierbarem Polymer eindeutig belegen ($p < 0,0001$; [50]).

Polymerfreie DES. In der ISAR-Test-5-Studie wurde ein neuartiger dual-beschichteter Stent (Sirolimus und Probucol) gegen den ZES-R (Resolute Integrity) prospektiv randomisiert verglichen. Dabei wurden insgesamt 3002 Patienten mit minimalen Ausschlusskriterien hinsichtlich des primären Endpunktes, welcher sich aus kardialem Tod, Zielgefäßmyokardinfarkt und Zielgefäßrevaskularisation zusammensetzte, eingeschlossen. Die Studie wurde als Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert und konnte diese erfolgreich belegen (Ereignisrate nach 12 Monaten 13,1 % für den dual-beschichteten Stent vs. 13,5 % für den ZES-R, $p = 0,006$; [15]).

In der LEADERS-FREE-Studie [16] wurde ein polymerfreier DES mit einem BMS in 2466 Patienten verglichen. Alle Patienten erhielten eine duale Plättchenhemmung für 30 Tage. Nach 390 Tagen zeigte sich der koprimäre Endpunkt (Kombination aus kardialem Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose) signifikant niedriger in der DES-Gruppe, somit war der polymerfreie DES dem BMS deutlich überlegen (95 %-Konfidenzintervall [KI] $-6,1--1,0$; Hazard Ratio [HR] 0,71; 95 %-KI 0,56–0,91; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit und $p = 0,005$ für Überlegenheit).

Studien mit klinischem oder angiographischem Endpunkt zum Vergleich unterschiedlicher Stents sind aufgelistet in **Tab. 2**.

2.2 Klinische Indikationen

Stabile KHK

Ein- und Mehrgefäßerkrankung. DES sind im Rahmen der Behandlung der stabilen koronaren Herzerkrankung effektiv und sicher. Bereits eine frühe Metaanalyse von DES vs. BMS zeigte, 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 [54]. In einer neueren großen Netzwerk-Metaanalyse zeigen BES mit biodegradierbarem Polymer (BP-BES) im Vergleich zu DES der ersten Generation und zu BMS eine

signifikant reduzierte klinische Ereignisrate. Gleichzeitig waren vergleichbare klinische Ereignisraten hinsichtlich kardialem Tod/Myokardinfarkt, Myokardinfarkt und Zielgefäßrevaskularisation (BP-BES vs. BMS; Odds Ratio [OR] 0,32; 95 %-KI 0,22–0,46) im Vergleich zu DES der zweiten Generation mit permanenten Polymeren zu beobachten. Allerdings zeigte sich eine leicht erhöhte Rate an Stentthrombosen im Vergleich zu EES aus Kobalt-Chrom Legierung (BP-BES vs. CoCr-EES; HR 1,92; 95 %-KI 1,02–3,45; [13]).

In der bislang größten randomisierten NORSTENT-Studie, die BMS und DES miteinander verglich, wurden insgesamt 9013 Patienten (davon ca. 40 % mit Mehrgefäßerkrankungen) eingeschlossen. Hierbei kamen in über 90 % der Fälle DES der zweiten Generation zum Einsatz. In ca. 5 % der Fälle wurden DES der ersten Generation verwendet. Nach 6 Jahren lag die Ereignisrate hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes bestehend aus Mortalität und nichttödlichem Myokardinfarkt in der DES-Gruppe bei 16,6 % und in der BMS-Gruppe bei 17,1 % (HR 0,98; 95 %-KI 0,88–1,09; $p = 0,66$). Diese Ergebnisse wurden auch nach Adjustierung hinsichtlich der Baseline-Parameter bestätigt. Allerdings zeigte sich in der DES-Gruppe eine signifikant niedrigere Rate an erneuter Revaskularisierung nach 6 Jahren im Vergleich zur BMS-Gruppe (16,5 vs. 19,8 %) mit einer absoluten Risikoreduktion von 3,3 % (HR 0,76; 95 %-KI 0,69–0,85; $p < 0,001$). Auf der Basis dieser Ergebnisse müssen 30 Patienten mit einem DES anstelle eines BMS behandelt werden, um eine wiederholte Revaskularisierung zu vermeiden. Dieser Unterschied war vor allem der niedrigeren Rate an Zielgefäßrevaskularisierungen in der DES-Gruppe zuzuschreiben. Die Rate der definitiven Stentthrombose war in beiden Gruppen sehr niedrig, allerdings mit einem signifikanten Vorteil für die DES-Gruppe (0,8 % in der DES-Gruppe vs. 1,2 % in der BMS-Gruppe; $p = 0,0498$; [55]).

Der Vorteil für DES gegenüber BMS bleibt auch bei Patienten mit stabiler KHK und Vorhofflimmern bestehen. In

einer Registerarbeit konnte gezeigt werden, dass bei DES Ereignisrate und Blutungsrisiko nach 12 Monaten dem BMS vergleichbar war. Nach Implantation von BMS wurden – wider ursprünglicher Erwartung – sogar mehr Stentthrombosen als unter DES dokumentiert [56].

Fazit: Zur Behandlung der stabilen KHK sollten die DES der zweiten Generation (inklusive DES mit biokompatiblen oder biodegradierbaren Polymeren) gegenüber BMS und DES der ersten Generation bevorzugt implantiert werden. Dies trifft auch für Patienten mit Vorhofflimmern und Indikation zur oralen Antikoagulation zu.

Diabetes mellitus – Randomisierte Studien und Register. Seit dem letzten Update dieses Positionspapiers 2011 sind folgende randomisierte Studien und Register zum Vergleich von DES der zweiten Generation mit DES der ersten Generation erschienen:

In der größten randomisierten Studie hierzu wurden insgesamt 1830 Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Herzerkrankung entweder zu PES oder zu EES randomisiert [57]. Die Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert und konnte eine Nichtunterlegenheit hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes (ischämiebedingte Zielgefäßrevaskularisation, kardialer Tod und Zielgefäßmyokardinfarkt) für den PES-Stent nach 12 Monaten nicht zeigen. PES der ersten Generation erreichten somit den primären Endpunkt in 5,6 % der randomisierten Patienten, während dies nur in 2,9 % der Patienten erzielt wurde, welche zu einem EES randomisiert wurden ($p = 0,38$ für „non-inferiority“). Ebenfalls schnitten die PES wesentlich schlechter hinsichtlich der sekundären Endpunkte (spontaner Myokardinfarkt und Stentthrombose) ab.

In einer kleineren randomisierten Studie [58] mit 213 Patienten, die einen angiographischen Endpunkt („late lumen loss“, LLL) nach 10 Monaten zwischen EES der zweiten Generation und Sirolimus-freisetzenden Stents der ersten Generation verglichen, zeigten sich vergleichbare Werte ($0,20 \pm 0,53$ mm für EES und $0,11 \pm 0,49$ mm für SES, $p = 0,28$) nach 10 Monaten. Ebenso zeigten sich ver-

gleichbare Raten an MACE (20,4 % für EES vs. 23,8 % in SES, $p = 0,55$), sodass die Schlussfolgerung gezogen wurde, dass sich in dieser Population EES nicht signifikant von SES hinsichtlich ihrer angiographischen und klinischen Effektivität unterscheiden.

In einer randomisierten Studie [59] zum Vergleich der Wirksamkeit von SES der ersten Generation (Cypher) und ZES-E (Endeavor) in 337 diabetischen Patienten zeigte sich eine Unterlegenheit des ZES-E hinsichtlich des primären Endpunktes (Aufreten von MACE), welcher nach 18 Monaten in 18,3 % im Vergleich zu 4,8 % bei SES erreicht wurde. Im letzten Follow-up nach 5 Jahren bestätigte sich die Unterlegenheit des ZES-E, bei dem der primäre Endpunkt MACE in 28,4 % erreicht wurde, verglichen mit 18,5 % im SES ($p = 0,032$) [60]. Dabei wurde der Unterschied bezüglich des kombinierten Endpunktes MACE weitgehend durch eine signifikant höhere Revaskularisationsrate bei Verwendung von ZES-E bedingt. Im nichtdiabetischen Kollektiv ließ sich kein signifikanter Unterschied innerhalb der beiden Stentgruppen detektieren, während SES sogar eine signifikant höhere Stentthromboserate zeigten.

In der ESSENCE-DIABETES-Studie wurden insgesamt 300 diabetische Patienten entweder zu einem SES (Cypher) der ersten Generation oder zu einem EES (Xience) der zweiten Generation prospektiv randomisiert [61]. Der primäre Endpunkt der Studie war ein angiographischer Parameter („in-segment late lumen loss“) nach 8 Monaten. Der Nichtunterlegenheitsendpunkt wurde hoch signifikant erreicht ($p < 0,001$), wobei der EES sogar bessere Ergebnisse hinsichtlich der Rate an ISR erzielte. Nach 12 Monaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den klinischen Endpunkten (ischämiebedingte Revaskularisation, Tod und Myokardinfarkt).

Zu einem ähnlichen Ergebnis bezüglich des Vergleichs von DES der ersten und der zweiten Generation kam die prospektiv randomisierte SPIRIT-V-DIABETES-Studie [62], in der 324 diabetische Patienten zu EES der zweiten Generation oder PES der ersten Generation randomisiert wurde. Es erfolgte hierbei eine 2:1 Randomisierung zwischen EES

und PES mit einem primär angiographischen Endpunkt („in-stent late lumen loss“) nach 9 Monaten. Der EES zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunktes (0,19 vs. 0,39 mm, $p < 0,0001$) überlegen. Die sekundären klinischen Endpunkte zeigten sich jedoch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen.

Im NOBORI-II-Register erfolgte der Einschluss von über 3067 Patienten, die mit einem neuen DES mit biodegradierbarem Polymer behandelt wurden. Bei insgesamt 888 Patienten mit Diabetes mellitus zeigte sich nach 5 Jahren eine erwartete hohe Rate an Zielgefäßrevaskularisationen (Patienten mit Diabetes: 12,39 % vs. Patienten ohne Diabetes: 7,34 %). Allerdings war die Rate an Stentthrombosen in beiden Kohorten mit 1,35 bzw. 1,01 % relativ gering und unterschied sich damit nicht signifikant. Nur 0,4 % der Stentthrombosen ereigneten sich nach 12 Monaten.

Metaanalytischer Vergleich DES vs. BMS. Seit 2011 sind insgesamt 3 Metaanalysen hinsichtlich des Vergleichs von Medikamentenbeschichteten und unbeschichteten Stents bei Diabetespatienten publiziert worden. In der aktuellsten Metaanalyse von Bundhun et al. [63], in welcher ausschließlich Diabetespatienten mit Insulintherapie untersucht wurden, zeigte sich nach 9 Monaten eine signifikante Reduktion der Rate von Zielgefäßrevaskularisationen bei DES im Vergleich zu BMS. Die MACE-Rate sowie die Mortalität waren in beiden Gruppen vergleichbar, sodass von einem relevanten klinischen Zusatznutzen der DES ausgegangen werden kann.

In der bislang größten Metaanalyse von Bangalore et al. [64] wurden insgesamt 42 klinische Studien mit 22.844 Diabetespatienten hinsichtlich des Auftretens der Zielgefäßrevaskularisation sowie des Auftretens von Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose analysiert. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes bei allen DES im Vergleich zu BMS (37 % bei DES vs. 69 % bei BMS), wobei die Reduktion am deutlichsten bei EES ausfiel.

Metaanalytischer Vergleich DES mit biodegradierbarem Polymer vs. DES mit permanentem Polymer.

In einer Metaanalyse [65] wurden insgesamt 1094 Patienten mit Diabetes untersucht, die entweder einen SES mit permanentem Polymer oder einen DES mit einem biodegradierbarem Polymer (BES) erhielten, untersucht. Nach 4 Jahren war der primäre Endpunkt, der sich aus kardialen Tod, Myokardinfarkt und Zielgefäßrevaskularisation zusammensetzte, nicht signifikant unterschiedlich. Allerdings war die Rate an Stentthrombosen bei BES signifikant niedriger im Vergleich zu SES mit permanentem Polymer.

Fazit: Insbesondere bei der Behandlung von diabetischen Patienten ist die Verwendung von DES dem Einsatz von BMS vorzuziehen. Aus den durchgeführten Studien ergibt sich ein Vorteil für Stents der zweiten Generation. Ereignisraten für neue DES mit biodegradierbaren Polymeren sind mit SES der ersten Generation vergleichbar. Allerdings ergeben sich für die DES mit biodegradierbarem Polymer gegenüber SES der ersten Generation signifikant geringere Stentthromboseraten.

Akutes Koronarsyndrom

Die interventionelle Reperfusionstrategie mit nachfolgender Stentimplantation ist bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt das Verfahren der Wahl. In diesem Patientenkollektiv wurden DES mit BMS in mehreren Studien verglichen, die alle ein ähnliches Risiko für Mortalität und Reinfarkt zeigten. Allerdings war in sämtlichen Studien die Rate der Zielgefäßrevaskularisationen im weiteren Follow-up bei Verwendung von DES signifikant geringer. Ebenfalls konnte in einigen Studien eine signifikant niedrigere Stentthromboserate in der DES-Gruppe im Vergleich zum BMS dokumentiert werden.

In der seit dem letzten Positionspapier größten randomisierten Vergleichsstudie von SES und EES bei Patienten mit NSTEMI („acute coronary syndrome [ACS] without ST-segment elevation“) mit BMS konnte eine niedrigere Rate des primären Endpunktes, kardiovaskuläre Todesfälle und nichttödliche Myokardin-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 3 Maximale Expansionsmöglichkeiten der einzelnen Stentmodelle. (Mod. nach [87, 88].) Diese Angaben beziehen sich lediglich auf die mechanischen Eigenschaften ohne Berücksichtigung der Radialkraft und der Kinetik des freisetzens Medikaments

| Stentsystem | Hersteller | Stentgröße bei Nominaldruck [mm] | Potenzieller Lumendiameter nach Überexpansion [mm] |
|--------------------|-------------------|---------------------------------------|--|
| Promus Element | Boston Scientific | 2,25 ab 2,5 ab 3,0 ab 4,0 | 3,0 3,8 4,4 5,7 |
| Xience | Abbott Vascular | ab 2,25 ab 3,5 | 4,4 5,6 |
| Resolute Integrity | Medtronic | ab 2,25 ab 3,0 | 4,9 5,4 |
| Biomatrix Neoflex | Biosensors | ab 2,25 ab 3,5 | 4,6 5,9 |
| Synergy | Boston Scientific | ab 2,25 ab 3,5 ab 4,0 | 3,6 4,2 5,7 |
| Orsiro | Biotronik | bis 3,0 ab 3,5 | 4,0 5,3 |
| Ultimaster | Terumo | bis 3,0 ab 4,5 | 4,3 5,8 |
| Resolute Onyx | Medtronic | bis 2,5 ab 3,0 ab 4,0 ab 5,0 | 3,3 4,4 5,6 6,0 |

farkte bei mit einem DES behandelten Patienten dokumentiert werden (HR 0,31; 95 %-KI 0,29–1,15; $p = 0,03$). Ein Unterschied zwischen SES und EES konnte nicht belegt werden. Allerdings ergab sich nach 2 Jahren Nachbeobachtungszeit ein Trend hinsichtlich einer niedrigeren Rate von Zielgefäßrevaskularisationen bei Patienten, die mit einem EES behandelt wurden (HR 0,56; 95 %-KI 0,23–1,35; $p = 0,20$; [66]). In einer Langzeitbeobachtung [67] von 1612 Patienten über 3 Jahre konnte ein statistisch signifikanter Vorteil des EES im Vergleich zum SES hinsichtlich der MACE-Rate dokumentiert werden. Dabei waren die Vorteile des EES vergleichbar mit denen des ZES-R bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom.

Eine kleinere randomisierte Studie (EXAMINATION; [68]) untersuchte 178 Patienten mit NSTEMI bezüglich des angiographischen Follow-up nach 9 Monaten. Hierbei zeigte sich in der DES-Gruppe eine Restenoserate von 1,9 % gegenüber 16,7 % in der BMS-Gruppe (relatives Risiko [RR] 0,11; 95 %-KI 0,02–0,84; $p = 0,007$). Der „minimal luminal diameter“ (MLD) betrug $2,37 \pm 0,63$ mm vs. $1,84 \pm 0,62$ mm ($p < 0,001$).

Die Inzidenz des gepoolten Endpunktes aus MACE, Zielgefäßrevaskularisation und Stentthrombose betrug nach 2 Jahren in der DES-Gruppe im Vergleich zur BMS-Gruppe 12,5 vs. 16,0 % ($p = 0,28$), 4,0 vs. 10,4 % ($p = 0,009$) und 1,3 vs. 3,0 % ($p = 0,34$). Dementsprechend zeigte die EXAMINATION-Studie keinen Vorteil für EES hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Tod, Myokardinfarkt und Revaskularisation im Vergleich zum BMS. Allerdings reduzierte der EES signifikant die Wahrscheinlichkeit einer Zielgefäßrevaskularisation und einer Stentthrombose.

Für Patienten mit STEMI konnte in einem „all-comer“ Register mit mehr als 11.000 Patienten gezeigt werden, dass der Einsatz von DES im Vergleich zum BMS mit einem reduzierten Zielgefäßversagen und einer signifikant verbesserten Mortalität nach 2 Jahren assoziiert war. Die verbesserten Daten für den DES bezüglich des Langzeitüberlebens konnte den DES der zweiten Generation zugeschrieben werden [69].

Fazit: Die zur Verfügung stehende Datenlage zeigt, dass sowohl bei Patienten mit NSTEMI als auch bei Patienten mit

STEMI zur Akutrevaskularisation DES verwendet werden sollten. Hierbei zeigt sich ein Vorteil für DES der zweiten Generation hinsichtlich der Notwendigkeit einer erneuten Zielgefäßrevaskularisation im Langzeitverlauf.

2.3 Läsionsbezogene Indikationen

Bifurkationen

Koronare Bifurkationen werden bei ca. 15–20 % aller perkutanen Interventionen behandelt. Bifurkationsläsionen stellen häufig eine technische Herausforderung dar und waren bei ausschließlicher Verwendung von BMS im Vergleich zu Nichtbifurkationsläsionen mit einem schlechteren Outcome assoziiert [70, 71]. Dieser Zusammenhang zwischen Bifurkationsläsionen und Outcome scheint bei Verwendung von DES jedoch nicht zu existieren. Daten aus dem deutschen DES.DE-Register zeigen bei 5126 Patienten (davon 16 % mit Bifurkationsläsionen) keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Endpunkte MACCE (kombinierter Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall), Zielgefäßrevaskularisation (TVR) und Stentthrombose nach einem Jahr zwischen Patienten mit und ohne Behandlung einer Bifurkation [72]. Ähnliche Ergebnisse wurden kürzlich auf der Basis von Subgruppenanalysen randomisierter Studien mit DES der zweiten Generation publiziert [73, 74].

Seit dem letzten Update dieses Positionspapiers in 2011 sind nur 3 randomisierte Vergleichsstudien erschienen, die unterschiedliche DES ausschließlich bei Bifurkationsläsionen untersucht haben [75–77]. In einer zusammengelegten Analyse zweier randomisierter Studien zum Vergleich des SES der ersten Generation (Cypher) mit dem EES der zweiten Generation (Xience) mit insgesamt 443 Patienten ergaben sich zwar keine signifikanten Unterschiede bezüglich der MACE-Raten nach 3 Jahren, jedoch traten spätere kardiale Ereignisse (nach einem Jahr) häufiger in der SES-Gruppe auf (5,4 vs. 1,4 %; $p = 0,02$; [78]). Vergleichsdaten zu DES der zweiten Generation liegen aus Subgruppenanalysen randomisierter Studien vor und zeigen generell keine signifikanten Unterschiede

de bezüglich des klinischen Outcomes zwischen dem EES (Xience) und dem ZES-R (Resolute) bis zu 2 Jahren nach Intervention [73, 79].

Die technischen Herausforderungen bei der Behandlung von Bifurkationsläsionen basieren auf einer Vielzahl von Faktoren, wie z. B. der variablen Anatomie und Größe des Seitenastes, des Bifurkationswinkels und der Plaqueverteilung [80, 81]. Bifurkationsläsionen können auch während einer PCI dynamisch variieren; Verschiebung der Karina, Plaque-Shift und Dissektionen können den Seitenast akut beeinträchtigen und erfordern oft eine Anpassung der Interventionsstrategie. Mehrere randomisierte Studien aus der DES-Ära haben jedoch nachgewiesen, dass eine einfache Interventionsstrategie (Implantation von einem Stent in den Hauptast und Behandlung des Seitenastes nur bei Komplikationen, sog. Provisional Stenting) einer komplexeren Prozedur mit dem geplanten Einsatz von 2 Stents nicht unterlegen ist [80, 82, 83]. In einer Metaanalyse von 12 Bifurkationsstudien war der Einsatz von 2 Stents sogar mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkte und Stentthrombosen assoziiert [84] und in einer kürzlich publizierten gepoolten Analyse aus 2 randomisierten Bifurkationsstudien mit einer erhöhten Mortalität nach 5 Jahren [85]. Selbst bei komplexeren „echten“ Bifurkationsläsionen mit großen Seitenästen konnte kürzlich in der randomisierten EBC-TWO-Studie bei 200 Patienten für eine 2-Stent-Technik im Vergleich zum Provisional Stenting kein klinischer Vorteil in Bezug auf das Auftreten von Tod, Myokardinfarkt oder TVR nach einem Jahr dokumentiert werden [86]. Für die Behandlung von Bifurkationsstenosen ist es wichtig, die maximale Expansionsrate der jeweiligen Stentmodelle zu kennen und zu berücksichtigen (■ Tab. 3).

Fazit: Bei der Intervention von Bifurkationsstenosen sollten grundsätzlich DES der zweiten Generation eingesetzt werden. Eine einfache Behandlungsstrategie (Provisional Stenting) wird für die Mehrheit der Bifurkationsläsionen empfohlen.

Hauptstammläsionen

Durch die Verfügbarkeit von DES ist die Behandlung des ungeschützten Hauptstamms zunehmend im Fokus der interventionellen Behandlung.

Seit dem letzten Positionspapier wurde eine wesentliche Arbeit [89] zum Vergleich von DES und BMS im ungeschützten Hauptstamm publiziert: 182 Patienten wurden demnach einer Stentimplantation zur Behandlung einer ungeschützten Hauptstammläsion unterzogen (DES: 96 Patienten; BMS: 86 Patienten). Nach einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren war die Häufigkeit von Herztod oder nichttödlichem Myokardinfarkt zwischen der DES- und BMS-Gruppe ähnlich (11,0 vs. 13,5 %, $p = 0,78$). Die Inzidenz der Zielläsionrevaskularisation (TLR) war in der DES-Gruppe allerdings signifikant niedriger als in der BMS-Gruppe (26,4 vs. 40,5 %, $p = 0,009$). Bei Patienten mit distalen Hauptstammläsionen war die Inzidenz der TLR in der DES-Gruppe signifikant niedriger als die der BMS-Gruppe in Patienten mit einer 1-Stent-Strategie (15,9 % gegenüber 48,6 %, $p = 0,002$). Die TLR war bei einer 2-Stent-Strategie in beiden Gruppen ähnlich (38,5 vs. 39,3 %, $p = 0,49$). Die kumulative Inzidenz einer definitiven oder wahrscheinlichen Stentthrombose betrug 1,2 % ($n = 1$) nach der DES-Implantation und 1,2 % ($n = 1$) nach der BMS-Implantation ($p = 0,93$).

In einer kleineren Studie wurde zwischen DES der ersten und der zweiten Generation verglichen. In einer Propensity-score-match-Analyse war die Rate der Zielgefäßrevaskularisationen (TLR) und MACE in DES der ersten Generation höher im Vergleich zu DES der zweiten Generation (TLR 19,8 vs. 8,9 %, $p = 0,016$; MACE 24,8 vs. 10,9 %, $p = 0,008$).

In einer gepoolten Analyse aus ISAR-LEFT MAIN und ISAR-LEFT MAIN 2 zeigte sich in 1257 Patienten kein Unterschied zwischen DES der ersten Generation (SES und PES) und DES der zweiten Generation (EES und ZES; 0,8 vs. 1,6 %; HR 0,52; 95 %-KI 0,18–1,57; $p = 0,25$). Allerdings war Diabetes ein unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Ereignisrate in Patienten, die mit einem

DES der zweiten Generation behandelt wurde [90].

In einer Metaanalyse [91] aus 7 randomisierten Studien war die CABG-Operation in Patienten mit ungeschützter Hauptstammstenose mit einem niedrigeren Risiko für eine erneute Revaskularisierung (RR 0,60; 95 %-KI 0,46–0,78) bei erhöhtem Schlaganfallrisiko (RR 2,89; 95 %-KI 1,15–7,27) im Vergleich zur PCI mit DES der ersten Generation verbunden.

In der EXCEL-Studie [92] zeigten EES ein vergleichbares Ergebnis mit der Bypassoperation in Patienten mit ungeschützter Hauptstammstenose hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Tod jeglicher Ursache, Schlaganfall oder Myokardinfarkt nach 3 Jahren.

Die ähnlich konzipierte NOBLE-Studie [93] ergab ein konträres Ergebnis. Auffällig war hier allerdings, dass neben anderen Limitationen in 11 % der Fälle ein DES der ersten Generation verwendet wurde.

Fazit: Die PCI des ungeschützten Hauptstamms ist eine sichere Alternative zur CABG. DES der zweiten Generation sind dabei empfohlen. Inwieweit neue DES mit biokompatiblen oder biodegradierbarem Polymer vergleichbar sind, muss in randomisierten Studien beantwortet werden.

Stenosen in venösen Bypassgefäßen

Die Behandlung von Stenosen in Bypassgrafts ist entsprechend der Leitlinien mittels PCI möglich. Allerdings sollte bei einem Bypassversagen, wenn irgend möglich, das native Koronargefäß behandelt werden [18]. Der Einsatz eines Systems zur Embolieprotektion wird, soweit technisch möglich, bei der Intervention eines Venengrafts grundsätzlich empfohlen.

Bei der Implantation von DES im Venengraft ist eine im Vergleich zu anderen Läsionstypen deutlich erhöhte Ereignisrate auffallend [18]. Daten aus dem DES.DE-Register zur Implantation von DES der ersten Generation in Venengrafts zeigen nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr eine höhere Rate an Mortalität (6,6 vs. 2,5 %), Myokardinfarkte (5,9 vs. 2,2 %) und Stentthrombosen (10,0 vs. 3,7 %) im Vergleich zu originären Gefäßen. Dennoch ist die Implan-

Tab. 4 Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer Stentthrombose nach Implantation unbeschichteter oder medikamentenfreisetzender Koronarstents. (Nach [222])

| Patientenbezogene Risikofaktoren | Prozedurale Risikofaktoren | Histopathologische Risikofaktoren |
|---|---|--------------------------------------|
| Akutes Koronarsyndrom | Multiple Läsionen, Mehrgefäßkrankung, 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 | |

ASS Acetylsalicylsäure, DTAH kombinierte („duale“) Thrombozytenaggregationshemmung, PCI perkutane Koronarintervention

Tab. 5 ARC-Kriterien der Stentthrombose. (Nach [121, 222])

| 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 |

ARC Academic Research Consortium

tation von DES in Bypassläsionen mit einer niedrigeren Rate von Zielgefäßrevaskularisation im Vergleich zu BMS assoziiert [94, 95]. Die initialen Befürchtungen, dass DES in Venengrafts mit höheren Ereignisraten im Vergleich zu BMS vergesellschaftet sind, haben sich weder in der bis dato größten randomisierten Vergleichsstudie (ISAR-CABG) noch in Metaanalysen bestätigt [94, 95]. Das schwedische SCAAR-Register [96] zeigte sogar einen signifikanten Vorteil von DES

hinsichtlich Mortalität im Vergleich zu BMS, wobei diesbezüglich kein Unterschied in den randomisierten Studien zu verzeichnen ist. In Langzeitbeobachtungen über 7 Jahren zeigte die Implantation von DES der ersten Generation im Vergleich zu BMS hinsichtlich der Rate an Restenosen zufriedenstellende Ergebnisse [97, 98].

Obwohl keine randomisierte Vergleichsstudien DES der ersten mit denen der zweiten Generation bei Venengrafts

verglichen haben, haben sich DES der zweiten Generation in Registerstudien als mindestens ebenbürtig bewiesen [99–102] und werden auch aus praktischen Gründen in diesem Positionspapier als Standardtherapie für Venengrafts empfohlen. Technische Limitationen können bei ektatisch veränderten Venengrafts existieren, wobei DES der zweiten Generation mittels Nachdilatation deutlich überdimensioniert werden können [87]. Initiale Daten über einen protektiven Effekt von DES bei intermediären Venengraftläsionen konnten kürzlich in einer randomisierten Studie [103] nicht bestätigt werden, sodass ein präventives Stenting von Venengrafts aktuell nicht empfohlen werden kann.

Fazit: Für die PCI von venösen Bypassgrafts werden DES der zweiten Generation empfohlen. Allerdings sollte bei einem Bypassversagen zunächst die Möglichkeit überprüft werden, ob das native Koronargefäß behandelt werden kann.

Chronische Koronarverschlüsse

Chronische Koronarverschlüsse („chronic total occlusions“, CTO) werden als kompletter Gefäßverschluss mit TIMI-0-Fluss im betroffenen Segment und einer Verschlussdauer von mindestens 3 Monaten definiert. Die zu Verfügung stehenden Registerdaten berichten für das Vorliegen einer CTO eine Häufigkeit von 10–15 % bei Patienten, welche sich einer diagnostischen Koronarangiographie unterziehen [104]. Das Vorhandensein einer CTO gilt als wichtiger Grund einer inkompletten Revaskularisation nach perkutaner Angioplastie, da die Mehrheit der CTO unbehandelt bleiben oder Rekanalisationsversuche frustant sind. In einer Post-hoc-Analyse der SYNTAX-Studie war das Vorhandensein einer CTO der wichtigste Risikofaktor einer unvollständigen Revaskularisation nach 4 Jahren (46,6 % in der PCI-Gruppe) und war mit einem ungünstigen klinischen Verlauf vergesellschaftet [105].

Derzeit existieren nur wenige randomisierte Studien, die eine Rekanalisation einer CTO im Vergleich zur optimierten medikamentösen Therapie untersuchen: Eine Studie untersuchte dabei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt und CTO in ei-

nem Nichtzielgefäß zu CTO-PCI vs. konservativer Therapie. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt der linksventrikulären Ejektionsfraktion und des enddiastolischen linksventrikulären Volumens nach 4 Monaten [106, 107].

In der DECISION-CTO-Studie [108] konnte in 815 randomisierten Patienten mit CTO ebenfalls kein Unterschied in Bezug auf den koprimary Endpunkt hinsichtlich CTO-PCI im Vergleich zur konservativen Therapie nach 3 Jahren dokumentiert werden. Allerdings ergeben sich auch aufgrund des hohen Cross-over von Patienten und der langsamen Einschussrate von Patienten erhebliche Limitationen.

Eine Metaanalyse [109] von insgesamt 25 Beobachtungsstudien erbrachte nach einem durchschnittlichen Follow-up von ca. 3 Jahren einen deutlichen Vorteil hinsichtlich des klinischen Outcomes (Überlebensrate, Angina und Notwendigkeit der Bypassoperation), wenn die Revascularisation erfolgreich war.

Zusammenfassend entsprechen die Indikationen zur Behandlung einer CTO denen von nicht chronischen Verschlüssen, d. h. Verbesserung der klinischen Symptome, die medikamentös nicht ausreichend behandelt werden können und Vermeidung von Ischämie im Zielgebiet [109, 110]. Im Falle von regionalen Wandbewegungsstörungen im Zielgebiet der CTO sollte ein klarer Nachweis der Vitalität des Myokardes erfolgen.

Weiterentwicklungen im Katheter- und Führungsdrahtbereich haben zu einer deutlichen Steigerung von antegraden und retrograden Techniken mit geringen MACE-Raten geführt [111, 112]. In der bislang größten Metaanalyse [113] an 4394 Patienten aus 14 klinischen Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion der MACE-Rate nach Implantation von medikamentenbeschichteten Stents der ersten Generation, mit einem RR von 0,45 (95%-KI 0,34–0,60; $p < 0,001$) im Vergleich zur Implantation von BMS. Allerdings zeigte sich ebenso ein starker Trend hinsichtlich einer erhöhten Stentthrombose in DES im Vergleich zu BMS mit einem RR von 2,79 (95%-KI 0,98–7,97; $p < 0,06$).

Neue DES zeigten deutliche Vorteile hinsichtlich angiographischer Restenoseraten [114, 115]. Vergleichende randomisierte Studien mit primärem klinischen Endpunkt liegen bis dato nicht vor. In einer großen Registerarbeit konnte kein Unterschied hinsichtlich Mortalität, Myokardinfarkt und TLR zwischen EES und ZES beschichteten Stents dokumentiert werden [116].

Fazit: Für die Behandlung chronischer Koronarverschlüsse (CTO) können medikamentenbeschichtete Stents der zweiten Generation verwendet werden. Einen Vorteil für einzelne DES ist bislang nicht nachgewiesen. Grundsätzlich sollte vor einem Rekanalisationsversuch ein Ischämie- und Vitalitätsnachweis vorliegen.

2.4 Limitationen der DES

Stentfraktur

Die Stentfraktur ist ein unterschätztes Phänomen bei koronaren Stents, welches jedoch seit der Verfügbarkeit neuer bildgebender Möglichkeiten (Stent-Enhancement-Software, OCT, IVUS) immer häufiger identifiziert werden kann. Die Inzidenz der Stentfraktur wird mit 0,8–19 % angegeben [117] und ist abhängig von dem jeweilig implantierten Stenttyp. In einer Metaanalyse [118] wird die mittlere Inzidenz der Stentfraktur mit 4,9 % angegeben. Das Auftreten einer Stentfraktur ist demzufolge häufig mit einer ISR verbunden. Dementsprechend ergibt sich bei Stentfraktur ein erhöhtes Risiko für eine Zielgefäßrevaskularisation und Myokardinfarkt (Zielgefäßrevaskularisation bzw. Myokardinfarkt bei Stentfraktur vs. Nichtstentfraktur 5,1 vs. 0,4 %; $p = 0,018$ und 25,6 vs. 2,0 %; $p < 0,001$). Aus den derzeitigen verfügbaren Studien ergibt sich keine eindeutige Behandlungsempfehlung für eine nachgewiesene Stentfraktur. Mechanistisch erscheint jedoch die Implantation eines zweiten DES sinnvoll, wenn bei einer ISR eine zugrundeliegende Stentfraktur nachgewiesen wird.

Fazit: Das Auftreten einer Stentfraktur ist kein seltenes Ereignis. Sollte die Stentfraktur von einer In-Stent-Stenose begleitet sein, erscheint die Behandlung mit Implantation eines weiteren DES sinnvoll.

Stentthrombosen

Stentthrombosen führen aufgrund des plötzlichen Koronargefäßverschlusses meist zu einem akuten Herzinfarkt mit einer hohen Mortalität von ca. 30–45 % [119, 120]. Ursächlich werden unterschiedliche prozedurale, histopathologische und patientenbezogene Risikofaktoren diskutiert (■ Tab. 4). Klinisch werden Stentthrombosen standardisiert nach den Kriterien des ARC (Academic Research Consortium; ■ Tab. 5; [121]). Für die frühe Stentthrombose spielen prozedurale Faktoren eine wesentliche Rolle, während zusätzliche patientenbezogene und histopathologische Faktoren eher bei späten und sehr späten Stentthrombosen von Relevanz sind.

Insgesamt ist die Häufigkeit früher und später Stentthrombosen in den letzten Jahren durch den Einsatz moderner DES erfreulicherweise deutlich zurückgegangen [12]. 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 [122]. 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 [119].

In einer Metaanalyse [12] aus dem Jahr 2013, welche die Sicherheit (Tod, Myokardinfarkt und definitive/wahrscheinliche Stentthrombose) moderner DES mit der von DES der ersten Generation vergleicht, zeigt sich ein deutlich geringeres Risiko einer Stentthrombose in modernen DES mit permanentem Polymer (ZES und EES). DES mit biodegradierbarem Polymer (BES) wiesen im Vergleich mit DES mit permanentem Polymer insbesondere hinsichtlich der periprozeduralen Myokardinfarktrate etwas schlechtere Ergebnisse auf.

In großen Registern zeigte sich unter Einsatz moderner antithrombozytärer Therapien sowie nach Implantation neuer DES eine mittlere Rate an frühen Stentthrombosen von <1 % [123–125]. Auch aus zahlreichen randomisierten Studien gibt es Daten zu Stentthrombosen nach Einsatz der unterschiedlichen DES. Über einen Beobachtungszeitraum von 9–12 Monaten zeigte sich in einer Übersichtsarbeit verschiedener rando-

misierter Studien mit aktuellen DES eine mittlere Inzidenz von 0,61 % für definitive Stentthrombosen [126]. Im Vergleich zu DES der ersten Generation konnte in modernen DES mit bioresorbierbarem Polymer in randomisierten Studien ein reduziertes Risiko für die Stentthrombose auch nach 4 Jahren gezeigt werden [9]. In einem Zeitraum von 3 Jahren zeigte sich bei der Verwendung von DES der zweiten Generation in Registern eine niedrigere Rate an Stentthrombosen als bei der Verwendung von BMS [123].

In einer kürzlich erschienenen Netzwerk-Metaanalyse mit insgesamt 126.526 Patienten aus 147 klinischen Studien ließ sich eine klare Überlegenheit von DES gegenüber BMS hinsichtlich der Gesamtrate an Stentthrombosen nachweisen. Hiervon auszunehmen sind PES, die eine deutlich höhere Stentthromboserate zeigten. In den Analysen wiesen EES mit biodegradierbarem oder permanentem Polymer die geringste Rate an Stentthrombosen auf, gefolgt von Sirolimus-freisetzenden Stents mit biodegradierbarem Polymer. Am schlechtesten schnitten PES und BMS ab [127].

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 [11], lag die Häufigkeit nach DES-Implantation bei akutem Myokardinfarkt mit ca. 4,4 % innerhalb eines Zeitraumes von 2 Jahren deutlich höher [128].

In Bezug auf die Mechanismen von Stentthrombosen sind in den letzten Jahren sehr hilfreiche Registerstudien erschienen, die mittels bildgebenden Medien wie z. B. der optischen Kohärenztomographie (OCT) morphologische Faktoren der Stentthromboseentstehung untersuchten. Erwähnenswert hierbei ist das französische PESTO-Register, in welchem die Mechanismen der Stentthrombose bei 120 Patienten aus 29 Zentren mit mittels OCT evaluiert wurden. Die Mehrzahl der Stentthrombosen waren sehr späte Stentthrombosen. Die häufigsten morphologischen Ursachen der Stentthrombose in diesem Register waren Malapposition (34 %),

Neoatherosklerose (23 %), Unterexpansion des Stents (11 %), Evaginationen der Gefäßwand (8 %), nicht eingheilte Stentstreben (8 %), Progression der Atherosklerose im Randbereich des Stents (8 %), Intimahyperplasie (4 %) sowie Randdissektionen (1 %). In 3 % der Fälle konnte kein eindeutiger Mechanismus gefunden werden [129]. Diese Beobachtungen konnten in einem weiteren Register an sehr späten Stentthrombosen im Wesentlichen bestätigt werden [130].

Fazit: DES der zweiten Generation haben eine bemerkenswert niedrige Rate an Stentthrombosen und bieten gegenüber BMS sowohl bei Patienten mit stabiler KHK als auch mit ACS einen klaren Vorteil. Zu den häufigen Ursachen einer Stentthrombose zählen Malapposition und Neoatherosklerose.

3 Bioresorbierbare Scaffolds (BRS)

3.1 Produktspezifika

Aktuelle Produkte und Studienlage

Ein bioresorbierbarer Scaffold (BRS) soll die Gefäßintegrität nach Aufdehnung erhalten und langfristig die Nachteile permanenter Metallimplantate überwinden.

Derzeit sind insgesamt 3 CE-zertifizierte Produkte verfügbar. Die größte klinische Erfahrung besteht mit dem Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold (Absorb BVS, Abbott Vascular, USA), der ebenso wie der DESolve BRS (Elixir Medical, USA) aus einem Poly-L-Milchsäurergerüst besteht. Ein weiterer BRS ist der Magnesium-basierte Magmaris (Biotronik, Schweiz).

Insgesamt gibt es derzeit für den BVS Ergebnisse aus 6 RCTs. Die bisher größte randomisierte ABSORB-III-Studie untersuchte Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris in einem 2:1-Verhältnis nach Absorb-BVS- oder DES-Implantation. Nach einem Jahr war das Auftreten des primär kombinierten Endpunktes (kardialer Tod, Zielgefäßmyokardinfarkt oder Zielgefäßrevaskularisation) in beiden Gruppen noch nicht unterschiedlich (7,8 vs. 6,1 %; $p = 0,16$). Ebenfalls zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Rate an Zielgefäßrevaskularisation (3,0 vs. 2,5 %; $p = 0,50$) und

Scaffold- bzw. Stentthrombose (1,5 vs. 0,7 %; $p = 0,13$; [131]). Allerdings ergab sich nach 2 Jahren bezüglich des primären Endpunktes eine signifikante Unterlegenheit für den Absorb BVS (11,0 vs. 7,9 %; $p < 0,05$; [132]).

Eine Metaanalyse schloss insgesamt 3738 Patienten ein und konnte hinsichtlich der Rate an Zielläsionrevaskularisationen keinen Unterschied dokumentieren (OR 0,97; 95 %-KI 0,66–1,43; $p = 0,87$). Allerdings lag ein höheres Risiko für eine Stentthrombose in der Gruppe der Patienten nach Absorb BVS-Implantation vor (OR 1,99; 95 %-KI 1,00–3,98; $p = 0,05$). Dieses Risiko war insbesondere in den ersten 30 Tagen nach Implantation vorhanden (OR 3,11; 95 %-KI 1,24–7,82; $p = 0,02$; [133]).

In einer weiteren Metaanalyse wurden insgesamt 3389 Patienten hinsichtlich der Zielgefäßrevaskularisation evaluiert. Korrespondierend zu den bisherigen Ergebnissen zeigte sich hier ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zielgefäßrevaskularisation (RR 1,14; 95 %-KI 0,73–1,79; $p = 0,91$). Es bestätigte sich jedoch der Trend bezüglich einer erhöhten Rate an Stentthrombosen in der Absorb BVS-Gruppe (RR 2,09; 95 %-KI 0,92–4,75; $p = 0,08$; [134]).

In den kürzlich vorgestellten 3-Jahresdaten der ABSORB-II-Studie zeigte sich hinsichtlich einiger koprimärer Endpunkte, die eine Überlegenheit des Absorb BVS gegenüber konventionellen Stents hätten dokumentieren können, kein Vorteil für den BVS. Weder hinsichtlich der vasomotorischen Reaktivität noch hinsichtlich des Late-Lumen Loss war der Absorb BVS dem DES überlegen. Insbesondere war der sog. deviceorientierte Endpunkt zwischen Absorb BVS und EES signifikant unterschiedlich (10 vs. 5 %, HR 2,17 [95 %-KI 1,01–4,70], Log-Rank-Test $p = 0,0425$). Dies war hauptsächlich durch die mit BVS-assoziierte höhere Rate an Myokardinfarkten im Zielgefäß bedingt (6 vs. 1 %, $p = 0,0108$), einschließlich des peri-prozeduralen Myokardinfarkts (4 vs. 1 %; $p = 0,16$). Auffallend war zudem eine nichtsignifikante Erhöhung des Risikos für sehr späte Scaffoldthrombosen ($n = 6$ Ereignisse nach 365 Tagen; [135]). Teilweise werden diese ungünstigen Er-

Tab. 6 In Deutschland zugelassene medikamentenbeschichtete Ballonkatheter

| Ballonsystem | Hersteller | Zusatz zur Beschichtung | Wirksubstanz | Angiographische Endpunktstudien | Ausgewählte Literatur |
|----------------|-----------------------|--|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| SeQuent Please | B. Braun | Kontrastmittel (Iopromid) | Paclitaxel 3 µg/mm ² | ++ISR, DN, Bif, SVD | [143, 148–157] |
| Pantera Lux | Biotronik | Butyryl-trihexyl Zitrat | Paclitaxel 3 µg/mm ² | (+) ISR | [158–160] |
| In.Pact Falcon | Medtronic | Harnstoff | Paclitaxel 3 µg/mm ² | (+), Bif, DN | [161–163] |
| Cotavance | Medrad Interventional | Kontrastmittel (Ultravist) | Paclitaxel 3 µg/mm ² | – | N. a. |
| Dior II | Eurocor | Schellack | Paclitaxel 3 µg/mm ² | (+) Bif, DN | [164–166] |
| Protege | Blue Medical | Butyryl-trihexyl Zitrat | Paclitaxel 3 µg/mm ² | – | N. a. |
| Elutax | AachenResonance | Kein Excipient | Paclitaxel 2 µg/mm ² | (+) ISR | [145] |
| Restore DCB | Cardionovum | Kein Excipient Paclitaxel als Nanokristalle | Paclitaxel 3 µg/mm ² | (+) ISR | [167] |
| Danubio | Minvasys | Butyryl-trihexyl- Citrat | Paclitaxel 2,5 µg/mm ² | (+) Bif | [168] |
| Agent | Boston | Citratester | Paclitaxel 2 µg/mm ² | – | N. a. |
| Biosensors | Biostream | Shellac | Paclitaxel 3 µg/mm ² | – | N. a. |
| Moxy | Lutonix | Polysorbate | Paclitaxel 3 µg/mm ² | (+) DN | [169] |

++ Mehrere positive randomisierte Studien, + eine positive randomisierte Studie, (+) Registerdaten, – keine klinischen Daten; *N. a.* nicht angegeben

gebnisse auf eine nicht optimale Implantationstechnik zurückgeführt. Dementsprechend wird der PSP-Technik (PSP-Manöver = 1:1-Prädilatation, korrektes Sizing, Postdilatation) eine besondere Bedeutung beigemessen. Betrachtet man eine entsprechende gepoolte Analyse aus ABSORB-Extend, ABSORB-JAPAN, ABSORB-CHINA und ABSORB II, so zeigt sich bei Erfüllen aller sog. „PSP-Kriterien“ eine Scaffoldthrombose rate nach 3 Jahren von lediglich 0,7 % [136]. Hierzu stehen die Ergebnisse der AIDA-Studie im Widerspruch, die in einer Real-world-Kohorte keine Unterschiede diesbezüglich aufweisen konnten.

Im bisher größten Register für bioresorbierbare Scaffolds (German-Austria-Absorb-Register; GABI-R) wurden 2221 Patienten, die im Rahmen der klinischen Routine mit einem Absorb Scaffold behandelt wurden, systematisch nachverfolgt. Der patientenorientierte Endpunkt (Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und jede Revaskularisation) innerhalb 6 Monate nach Implantation lag bei 2,3 %, der Device-orientierte

kombinierte Endpunkt (kardialer Tod, Zielgefäßmyokardinfarkt, Zielläsionrevaskularisation) bei 1,8 % und die Scaffoldthrombose rate bei 1,2 %. Auffällig ist, dass 24 von insgesamt 32 Scaffoldthrombosen (also 75 %) bereits innerhalb von 7 Tagen und davon 12 Scaffoldthrombosen am Tag der Implantation aufgetreten sind. Somit ist von prozeduralen Problemen als wesentlichem Grund für Scaffoldthrombosen auszugehen.

Zudem zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Scaffoldthrombose rate zwischen Patienten, die vor 2015 behandelt wurden und solchen, die ab 2015 eingeschlossen wurden (vor 2015: 1,5 %; ab 2015: 0,7 %), was auf das Bestehen einer Lernkurve entweder bezüglich der Implantationstechnik oder bezüglich der Patienten- und Läsionsselektion hinweist [137].

Insgesamt bleibt für den Absorb BVS ein bisher ungeklärtes Risiko für sehr späte Scaffoldthrombosen bestehen, deren Ursache in weiteren Studien derzeit nachgegangen wird. Auch aufgrund der aktuellen Datenlage wurde die Auslieferung

des Absorb BVS aktuell gestoppt, sodass die Ergebnisse einer Weiterentwicklung mit verbesserten Eigenschaften abgewartet werden müssen.

Deutlich weniger Daten existieren für andere bioresorbierbare Scaffolds. In der DESolve-N-x-Studie wurde die aktuelle Version des DESolve BRS bei 126 Patienten mit De-novo-Läsionen untersucht. Während der angiografischen Nachuntersuchung nach 6 Monaten wurde ein „in-Scaffold late lumen loss“ von 0,20 ± 0,32 mm festgestellt, nach 24 Monaten lag die Rate an Zielläsionrevaskularisationen bei 4,1 % und es trat insgesamt eine Scaffoldthrombose auf [11].

In der anschließend durchgeführten Postmarket-Registeranalyse (PMCF) zeigte sich bei 100 Patienten eine niedrige MACE-Rate von 2,0 % und lediglich eine Scaffoldthrombose über einen Zeitraum von einem Jahr [138]. Ein Vergleich zwischen Absorb BVS und DESolve konnte eine vergleichbare Rate an Zielgefäßvas-kularisationen und Scaffoldthrombosen nach einem Jahr dokumentieren [139].

Nach mehreren Device-Modifikationen konnte schließlich der erste Magnesium-basierte Scaffold in einem Register untersucht werden. In einer gepoolten, nicht randomisierten Analyse aus BIOSOLVE-II und -III wurden insgesamt 189 Patienten mit dem Magnesium-basierten Scaffold Magmaris behandelt. Nach 24 Monaten lag das Zielläsionsversagen bei 5,9 %, in 3,4 % war eine Zielläsionsrevascularisation erforderlich, wobei keine definitive oder wahrscheinliche Scaffoldthrombose auftrat [140].

Unterschiede im Aufbau

Das derzeitige überarbeitete Gerüst des Absorb BVS basiert auf einer halbkristallinen Poly-(L-Laktid)-Säure(PLLA)-Struktur. Das Stentdesign ähnelt dem eines konventionellen Metallstents. Das Coating ist eine 1:1-Mischung einer amorphen Matrix aus Polylaktid und Everolimus. Beide Polymere sind vollständig bioresorbierbare Substanzen, deren Resorption typischerweise nach 36 Monaten abgeschlossen ist. Der Scaffold ist röntgentransparent. Um die Visualisierung im Gefäß zu ermöglichen, sind jeweils 2 Platinmarker an jedem Ende aufgebracht. Die Strutdicke beträgt 157 µm. Die Eigenschaft des Materials erlaubt eine Überdehnung des Scaffolds nur um 0,5 mm. Hierdurch sollen Frakturen der Polymerstreben verhindert werden.

Das Gerüst des DESolve BRS besteht ebenfalls aus einer PLLA-Struktur. Das Stentdesign entspricht dem Scaffold des Typs Absorb mit kleinen Ausnahmen. Die Beschichtung besteht aus Novolimus. Die Stentstrebendicke beträgt 150 µm. Im Unterschied zum Absorb BVS ist die Resorption nach 24 Monaten abgeschlossen. Des Weiteren zeigt der DESolve eine sog. Selbstkorrektureigenschaft, was bedeutet, dass er sich im Falle einer Unterexpansion auf den Nominaldiameter eigenständig aufweiten kann [141].

Das Gerüst des Magmaris besteht aus einer Magnesiumlegierung und deren Beschichtung aus PLLA und Sirolimus. Während des Abbauprozesses wird Magnesium im wässrigen Milieu zu Magnesiumhydroxid oxidiert und anschließend in Magnesiumphosphat umgewandelt, das dann durch amorphes Kalziumphos-

phat ersetzt wird. Innerhalb von ca. 12 Monaten ist der Magmaris absorbiert und eine Wiederherstellung der Vasomotion konnte nach 6 Monaten beobachtet werden [142].

3.2 Klinische und läsionsbezogene Indikation

Stabile KHK

Die Mehrheit der randomisierten Studien untersuchte Patienten mit stabiler Angina pectoris, die an einfachen bzw. moderat komplexen Koronarläsionen mittels Absorb BVS oder EES (Xience) interveniert wurden. Obwohl in den neueren Registern für Absorb BVS akzeptable Daten in einer Real-world-Kohorte für Patienten mit stabiler KHK dokumentiert werden konnte, ergeben sich derzeit aus den randomisierten Studien Hinweise für eine signifikant höhere Ereignisrate hinsichtlich Zielgefäßrevascularisationen und akute bzw. sehr späte Scaffoldthrombosen.

Limitationen für diese neue Technologie bestehen insbesondere für kleine Gefäßdiameter (RVD < 2,25 mm), ostialen Läsionen und Bifurkationsläsionen. Ebenfalls stellt eine starke Kalzifizierung eine Kontraindikation für die derzeit verfügbaren BRS dar.

Fazit: Aufgrund der aktuellen Daten kann der Einsatz von BRS der aktuellen Generation nur nach sorgfältiger Indikationsstellung und bei adäquater Implantationstechnik empfohlen werden. Möglicherweise kann eine zweite Generation der BRS die Limitationen der aktuellen Generation eliminieren.

4 Medikamentenbeschichtete Ballonkatheter (DCB)

4.1 Produktspezifika

Aktuelle Produkte und Studienlage

Seit 2006 werden in Deutschland medikamentenbeschichtete Ballonkatheter („drug coated balloon“, DCB) zur Behandlung der KHK eingesetzt [143]. DCBs bieten einen grundsätzlich anderen Ansatz als die Therapie mit Stents oder BRS, da nur regional eine Medikamentenapplikation und keine Fremdkörperimplantation erfolgt. Bereits in-

nerhalb einer kurzen Kontaktzeit von 30 s kann eine ausreichende Wirkstoffdosis von der Ballonoberfläche in die Gefäßwand übertragen werden [144]. Die Medikamentenfreisetzung erfolgt von der Trägerballon-Oberfläche. Daher ermöglicht die DCB-Intervention gegenüber der DES-Implantation eine homogenere Freisetzung des Medikaments.

Grundgedanke des DCB-Einsatzes ist analog zum BVS, die Erhaltung eines offenen und physiologisch arbeitenden Gefäßes im Langzeitverlauf. Die Implantation eines Metallstents limitiert die Behandlungsoptionen zum Beispiel bei einer möglichen Folgeintervention oder auch bei einer aortokoronaren Bypassoperation.

Bei einem DCB handelt es sich um ein 3-Komponentensystem: (a) Trägerballon, (b) Trägersubstanz und (c) Medikament.

Bei dem Trägerballon handelt es sich zumeist um einen Standard semi-compliant Ballon des jeweiligen Herstellers. Nur vereinzelte DCBs bauen auf einem non-compliant Ballon auf. Unterschiede ergeben sich insbesondere durch die Trägersubstanz, die Technik der Medikamentenbeschichtung und die Dosierung des Medikaments. Folglich kann analog zum DES bei den DCBs nicht von einem Klasseneffekt ausgegangen werden [145].

Unterschiede im Aufbau

Um die Löslichkeit von Paclitaxel zu erhöhen und dadurch den Transfer in das Zielgewebe zu erleichtern, wird Paclitaxel auf beschichteten Ballons mit einer Trägersubstanz kombiniert. Die grobe Kristallstruktur von Paclitaxel wird durch die Trägersubstanz aufgehoben und in eine gut lösliche Mikrokristallstruktur umgewandelt. Die Trägersubstanz vergrößert die Kontaktfläche zwischen Medikament und Zielgewebe und hat entscheidende Bedeutung für den Transfer des Medikaments in das Zielgewebe [146].

Die derzeit in Deutschland zugelassenen DCBs (■ Tab. 6) sind mit dem antiproliferativ wirkenden Medikament Paclitaxel beschichtet. Paclitaxel hemmt die Zellproliferation und vermittelt seine zytostatische Eigenschaft, indem es in Wechselwirkung mit der β -Untereinheit

des Tubulins tritt. Dadurch hemmt Paclitaxel die Proliferation und die Migration der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand und somit die Restenoseraten. Durch die lipophile Eigenschaft des Medikaments werden der Transport und die Aufnahme in die Zellen der Gefäßwand ermöglicht. Paclitaxel entfaltet schon nach einmaliger Applikation und bereits in niedrigen Konzentrationen eine anhaltende, antiproliferative Wirkung im Zielgewebe [147]. Eine Inflationszeit des DCB von 30–60 s scheint auszureichen und wurde in den jeweiligen Studien angewandt.

Bei der Herstellung des Ballons werden verschiedene Faltechniken angewendet, die verhindern sollen, dass das Medikament bereits während des Ballonvorschubs verloren geht.

Für die Beschichtung des Ballons werden dosimetrische Verfahren mittels Eintauchen oder auf Pipettierbasis verwendet. Diese Techniken sollen eine genaue Dosierung des Medikaments und eine homogene Beschichtung sicherstellen.

4.2 Klinische und läsionsbezogene Indikation

Die in der **Tab. 6** aufgeführten Ballons sind in Deutschland für den koronaren Einsatz zugelassen. Trotz der großen Erfahrung mit den DCBs in multiplen Anatomien ist die Zahl der vorhandenen RCTs beschränkt. Somit werden im Folgenden neben den RCTs auch Metaanalysen und Studien mit prospektiven, nicht-randomisierten Designs berücksichtigt.

De-novo-Stenosen

Grundsätzlich muss vorausgeschickt werden, dass bei einer reinen Ballonbehandlung einer De-novo-Stenose (DCB-only) die Aspekte (a) elastischer Recoil und (b) Sealing der Dissektion technisch nicht adressiert werden. Insbesondere bei einer hämodynamisch relevanten Dissektion ist jedoch eine nachfolgende BMS-Implantation zwingend erforderlich. Bei einer DCB-only-Therapie wird kein Fremdkörper intravasal mit den potenziell positiven Langzeiteffekten hinterlassen, wie sie beim BRS-Einsatz diskutiert werden (Vasomotion, Bypassfähigkeit, niedriges

spätes Thromboserisiko, etc.). Darüber hinaus kann bei einer DCB-only-Therapie einer De-novo-Läsion eine DAPT von nur 4 Wochen durchgeführt werden, sofern der Einsatz nicht im ACS erfolgt. Es gibt sowohl Studien zu einer DCB-only-Strategie als auch Studien zu einer Kombination aus DCB- und BMS- oder DCB- und EPC („endothelial progenitor cell capturing“)-Stents.

Zwei Studien zur Kombination DCB mit BMS sind hervorzuheben, welche die uneinheitliche Datenlage widerspiegeln. Zurakowski et al. [170] untersuchten in einem randomisierten Design den Sequent Please DCB vs. Coroflex Please DES an 202 Patienten: mittlerer Gefäßdurchmesser 2,52 vs. 2,62 mm, MACE 7,0 vs. 6,9 % und TLR 6,9 vs. 5,0 % nach jeweils 9 Monaten Nachbeobachtung. Der primäre Endpunkt war In-Stent-LLL und angelegt auf Nichtunterlegenheit, was mit $0,21 \pm 0,5$ vs. $0,30 \pm 0,7$ mm, $p_{\text{non-inferiority}} < 0,05$ erreicht werden konnte.

Im Gegensatz hierzu zeigten Liistro et al. [171] bei 125 Patienten in einem randomisierten Design (Elutax DCB + BMS vs. Xience DES) bei einem mittleren Gefäßdurchmesser von 2,85 vs. 2,77 mm deutliche Unterschiede zuungunsten des DCB-plus-BMS-Konzepts. Nach 9 Monaten zeigten sich folgende Resultate: MACE-Rate 29 vs. 6 %; $p = 0,01$, TLR 25 vs. 4 %; $p = 0,009$; In-Stent-LLL 1,14 mm vs. 0,34 mm, $p = 0,001$ und „binary in-stent restenosis“ 17 vs. 3 %; $p = 0,01$. Die Studie wurde aufgrund der hohen Inzidenz von Ischämie-getriggerten TLR-Ereignissen im DCB plus BMS-Arm aus Sicherheitserwägungen vorzeitig beendet. Die Kombination aus DCB- und EPC-Stent zeigte ebenfalls keine Überlegenheit gegenüber DES der zweiten Generation.

Fazit: Der DCB zeigt beim Einsatz in De-novo-Stenosen heterogene Daten. Untersucht wurde insbesondere die Kombination DCB + BMS versus DES. In keiner Studie konnte eine Überlegenheit zu einem DES der zweiten Generation gezeigt werden.

In-Stent-Restenose

Durch die Verwendung von DES hat die Häufigkeit von In-Stent-Restenosen (ISR) deutlich abgenommen. Angiogra-

phische Verlaufsbeobachtungen an über 10.000 Patienten mit BMS haben eine Rate an Restenosen von ca. 30 % gezeigt [172]. Durch die effektive Inhibition der Neointimaproliferation haben DES zu erheblich reduzierten angiographischen Restenosen von ca. 15 % mit DES der ersten Generation und ca. 12 % mit DES der zweiten Generation geführt. Die Inzidenz der ISR nach DES-Implantation ist von verschiedenen Faktoren abhängig und wird häufiger beobachtet bei Diabetespatienten, langen Läsionen, kleinen Gefäßen, nicht optimalen Interventionsergebnissen und bereits stattgehabter ISR [173]. Eine DES-ISR tritt eher fokal und häufiger an den Stentenden auf als in BMS [174].

Neben dem akuten oder subakuten Prolaps der zugrundeliegenden Plaques stellen elastische Rückstellkräfte (Recoil) der erkrankten Gefäßwand, sowie ein restriktives Gefäßremodelling mit neointimaler Hyperplasie die wesentlichen Ursachen dar, die einer Restenose zugrunde liegen [175]. In der Neointima kann es zudem zu einer In-Stent-Atherosklerose (sog. Neoatherosklerose) kommen, die in Autopsiestudien häufiger in DES als in BMS beobachtet wurde [176, 177].

Lange galt die Behandlung der ISR mittels DES als Standard. Die Verwendung von DCB bietet hierbei inzwischen eine neue Therapieoption für die Behandlung der ISR, die sich in Studien als klinisch vergleichbar effektiv zu vielen DES herausgestellt hat. Dabei vermeidet sie die Stent-in-Stent-Implantation und könnte eine kürzere duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) ermöglichen [178].

In-Stent-Restenose bei BMS. In der Pacocath-ISR-I-Studie zeigte sich im Vergleich zur konventionellen Angioplastie (PTCA) eine signifikante Verminderung des LLL nach 6 Monaten im behandelten ISR Segment von $0,74 \pm 0,86$ auf $0,03 \pm 0,48$ mm in der DCB-Gruppe [143]. In der PEPCAD-II-Studie wurden BMS-ISR randomisiert zur Behandlung mittels Implantation eines Paclitaxel-freisetzenden Stents oder DCB ohne zusätzliche Stentimplantation. Die Behandlung mittels DCB führte zu einer

signifikanten Reduktion des LLL ($0,17 \pm 0,42$ mm vs. $0,38 \pm 0,61$ mm, $p < 0,03$) und MACE (Stentthrombose, TLR, Myokardinfarkt oder Tod) nach 6 Monaten [149]. Hierbei gilt jedoch zu erwähnen, dass der Endpunkt des LLL für Studien, die Stent mit Ballontechnologien vergleichen, ungeeignet ist. So zeigte sich nach 6 Monaten in der PEPCAD-II-Studie ein ähnlicher minimaler Lumendiameter in beiden Gruppen. In der RIBS-V-Studie wurde die angiographische Effektivität hinsichtlich des minimalen Lumendiameters von EES mit der von DCB verglichen. Dabei zeigte sich eine Überlegenheit von EES (DCB: 2,36 mm vs. EES: 2,01 mm). Die binäre Restenoserate sowie die klinischen Endpunkte waren nach einem Jahr nicht signifikant unterschiedlich.

In einer kürzlich erschienenen Studie wurde an insgesamt 136 Patienten mit einer ISR im BMS die Effektivität von EES und DCB hinsichtlich des LLL verglichen. Dabei ergab sich eine Überlegenheit des DCB in Anbetracht der oben beschriebenen Limitationen bei der Wahl des primären Endpunkts [179].

In-Stent-Restenose in DES. In der RIBS-IV-Studie wurden DES ISR mittels DCB oder EES randomisiert behandelt. Nach einem Jahr war der primäre kombinierte klinische Endpunkt aus kardialen Tod, Myokardinfarkt und Zielgefäßrevaskularisation in der EES-Gruppe im Vergleich zur DCB-Gruppe signifikant reduziert (10 vs. 18 %; $p = 0,04$; HR 0,58; 95 %-KI 0,35–0,98), was durch eine geringere Rate an Zielgefäßrevaskularisation in der EES-Gruppe (8 vs. 16 %; $p = 0,035$) bedingt war [180]. Der primäre angiographische Endpunkt des minimalen Lumendiameters war in der EES-Gruppe signifikant größer als in der DCB-Gruppe ($2,03 \pm 0,7$ vs. $1,8 \pm 0,8$ mm, $p < 0,01$).

Die ISAR-DESIRE-3-Studie konnte in einem Kollektiv von Patienten mit einer ISR in Limus-freisetzenden DES eine Überlegenheit von Paclitaxel-freisetzenden DES und DCB im Vergleich zur Angioplastie mittels unbeschichtetem Ballon ($54,1 \% \pm 25,0$; $p_{\text{superiority}} < 0,0001$ für beide Vergleiche) zeigen, während die Ergebnisse mit DES und DCB in Bezug auf den angiographischen Endpunkt Diami-

terstenose nach 6–8 Monaten vergleichbar waren ($38,0 \% \pm 21,5$ vs. $37,4 \% \pm 21,8$; Differenz 0,6 %, einseitig 95 %-KI 4,9 %; $p_{\text{non-inferiority}} = 0,007$; non-inferiority margin = 7 %) [148].

In einer weiteren Metaanalyse an insgesamt 27 Studien mit 5923 Patienten mit ISR und einem Follow-up von 6–60 Monaten nach Erstbehandlung sowie einer angiographischen Follow-up-Rate von 84 % zeigte sich eine Überlegenheit von EES hinsichtlich der Reduktion der Diameterstenose [181].

Eine Kombination von DCB und atherotomen Ballons (Cutting, Scoring-Ballons) zur Behandlung von Restenosen wird gegenwärtig in randomisierten Studien untersucht [182]. Hierzu liegen derzeit noch keine ausreichenden Erkenntnisse vor.

Fazit: Bei In-Stent-Restenosen wird derzeit die Behandlung mit einem DCB empfohlen, wobei ein adäquater Vergleich mit DES der zweiten Generation aussteht. Ob die zugrundeliegende Ursache (Neointima-Hyperproliferation oder Neoatherosklerose) der ISR Einfluss auf die Therapie nimmt, ist derzeit unbeantwortet.

Kleine Gefäße

Der DCB hat bei der interventionellen Behandlung der Erkrankung kleiner Koronargefäße („small vessel disease“, SVD) das Therapieregime erweitert und bietet eine Alternative zur Stentimplantation.

Die Anwendbarkeit von DCBs zur Behandlung von SVD wurde 2010 in einer klinischen Studie mit 118 Patienten untersucht; 32 der 118 Patienten erhielten bei relevanten Dissektionen additiv zum DCB einen BMS. Die MACE-Rate nach 12 Monaten betrug 15 % und wurde im Wesentlichen durch TLR getriggert (12 %) [183]. Hervorzuheben ist die Einführung des Terminus „geographical mismatch“. Restenosen traten vermehrt und vor allem an den Stentenden auf, wenn nach der DCB-Intervention ein BMS implantiert wird, der länger ist als das Gefäßsegment, das mittels DCB behandelt worden ist. Unter anderem leitete sich aus diesen Daten die Vermeidung des „geographical mismatch“ ab.

Die Studienlage zum Vergleich von DCB mit DES bei der Behandlung von SVD ist bisher nicht eindeutig. Die

PICCOLETO-Studie verglich einen DCB (Dior®) mit einem DES (Taxus™). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen die deutliche Überlegenheit des DES gegenüber dem DCB hinsichtlich einer geringeren Diameter-Restenoserate von 24,3 vs. 43,6 % beim DCB, $p = 0,029$ [184]. Zwei Jahre später verglich die prospektiv randomisierte BELLO-Studie einen anderen DCB (In.Pact Falcon™) mit einem DES (Taxus™ Liberté™). Die Daten der BELLO-Studie zeigen im Gegensatz zur PICCOLETO-Studie, dass der DCB, verglichen mit einem DES in Bezug auf den primären Endpunkt LLL, signifikant besser abschneidet (DCB $0,08 \pm 0,38$ mm vs. DES $0,29 \pm 0,44$ mm; Differenz $-0,21$; 95 %-KI $-0,34$ – $-0,09$; $p_{\text{noninferiority}} < 0,001$; $p_{\text{superiority}} = 0,001$; [163]).

In einer Metaanalyse [185] aus 2016 werden unterschiedliche Therapiestrategien bei SVD untersucht: Erstgeneration-SES, PES, DCB und konventionelle Ballons. Es zeigt sich eine Überlegenheit der SES gegenüber den anderen Techniken. Untersuchungen zu DES der zweiten Generation versus DCB bei SVD stehen nicht zur Verfügung.

Bei der Behandlung von SVD mit DCB kann es zu Dissektionen kommen, deren Behandlung in einer Analyse von 156 Patienten untersucht wurde. Bei 52 dieser 156 Patienten kam es zu einer nicht flusslimitierenden Dissektionen, von denen 4 mit Stents angelegt wurden. Im angiographischen Follow-up nach 6 Monaten waren bei 93,8 % der Patienten die Dissektionen komplett angelegt mit guter Offenheit des Zielgefäßes [186].

Fazit: Zur Behandlung der SVD kann der Einsatz von DCB erfolgen. Allerdings stehen Untersuchungen der neuen DES vs. DCB aktuell nicht zur Verfügung.

Bifurkationen

Wie klinische Studien zeigen, hat der DCB die Möglichkeiten bei der technisch anspruchsvollen interventionellen Behandlung von Bifurkationsstenosen erweitert [187].

Der DCB wird sowohl zur Behandlung des Haupt- und Seitenastes alleine als auch in Kombination mit einer Stentimplantation eingesetzt. Das DEBIUT-Register [164] zeigt die sichere Anwend-

barkeit und Effektivität des DCB (Dior®) bei der Behandlung von Bifurkationsstenosen (DCB-Intervention im Seitenast mit nachfolgender BMS-Implantation im Hauptast). Eingeschlossen wurden allerdings nur 20 Patienten und eine BMS-Strategie im Hauptast, was nicht mehr dem aktuellen Therapiestandard entspricht.

Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die PEPCAD-V-Studie (BMS-Implantation im Hauptast und DCB-Intervention mittels SeQuent® Please im Haupt- und Seitenast). Das 9-Monats-Follow-up zeigt einen LLL von $0,38 \pm 0,46$ mm im Hauptast und $0,21 \pm 0,48$ mm im Seitenast, was mit den Ergebnissen nach einer DES-Implantation vergleichbar ist [188]. Registerdaten verweisen auf die Option einer „DCB-only-Strategie“ bei Bifurkationsläsionen, wenn nach DCB-Inflation im Haupt- und Seitenast keine flusslimitierenden Dissektionen vorliegen. Die TLR-Rate lag bei 4,6 %, thrombotische Ereignisse traten in den behandelten Segmenten nicht auf, und die 9 Monats-MACE-Rate betrug 6,2 % [189].

Fazit: Aufgrund der derzeitigen Datenlage kann eine DCB-only-Strategie bei Bifurkationen nicht empfohlen werden. Die Seitastbehandlung mit einem DCB ist mit guten Ergebnissen möglich, wurde jedoch nicht mit aktuellen DES verglichen.

4.3 Limitationen von DCB

Die Erfahrung mit DCB in der Behandlung der KHK umfasst bisher mehr als 10 Jahre. Die Datenqualität bei der Indikation ISR ist zufriedenstellend, wird allerdings über kleine Gefäße zu Bifurkationen hin schwächer. Insbesondere ist der Vergleich DCB zu DES der zweiten Generation noch nicht ausreichend untersucht. Erstmals zeigte die RIBS-IV-Studie ein signifikant schlechteres Abschneiden des DCB im Vergleich zu einem EES bei der Behandlung der In-Stent Restenose [153]. Analog gibt es keine robusten Daten zum DCB-Einsatz im ACS, bei CTO oder De-novo-Stenosen bei großen Gefäßdiametern. Dies spiegeln auch die europäischen Leitlinien wider, die bislang einen Stellenwert des DCB nur für die Indikation ISR angeben [190].

Unsicherheiten bestehen nach wie vor bezüglich der Langzeiteffekte der Therapie. Die Vielzahl der Studien zeigt maximal 12-Monatsresultate. Lediglich PEPCAD I (36 Monate), PEPCAD China ISR (24 Monate) und PACCOATH-ISR I/II (60 Monate) gehen darüber hinaus [191–193]. In diesen Studien jedoch konnte jeweils ein stabiler Langzeiterfolg dokumentiert werden.

Es gibt bislang keine Evidenz für einen sinnvollen Einsatz des DCB im STEMI, wenn man den DCB mit einem DES vergleicht. Die REVELATION-Studie [194] adressiert diese Fragestellung, befindet sich aber noch in der Einschussphase.

5 Alternative Stentkonzepte

5.1 Bifurkationsstents

Die Daten zur Bifurkations-PCI wurden bereits detailliert dargestellt. Im Folgenden wird deshalb ausschließlich auf spezifische Bifurkationsstents eingegangen. Primäres Ziel der Bifurkationsstents ist zum einen der vereinfachte Seitastzugang mit kompletter Abdeckung der gesamten Bifurkation mit (medikamentenfreisetzen) Stentstreben und zum anderen die perfekte Apposition der Stentstreben in den variablen Diametern der Bifurkationsanatomie.

Adressiert werden in erster Linie Läsionen mit relevanten Stenosen im Haupt- und Seitast mit einem großen Seitastdiameter. Es gibt sowohl ballonexpandierbare als auch selbstexpandierende Bifurkationsstentsysteme mit Polymer- und Medikamentenbeschichtung und unterschiedlichen technischen Ansätzen.

Registerdaten für das selbstexpandierbare, medikamentenfreisetzende System AXXESS zeigen einen signifikant geringeren Kontrastmittelverbrauch und Durchleuchtungszeit. Die MACE-Rate nach 6 Monaten betrug 10,2 % (Axxess), 23,2 % (DES + zwingende Seitast-PCI) und 24,1 % (DES + provisional Seitast-PCI) mit einem *p*-Wert von 0,030 [195].

Die randomisierte, kontrollierte Tryton-Pivotal-Studie verglich den Tryton-Bifurkationsstent mit einer Seitast-PTCA(-und-Provisional-Stenting)-Strategie. Eine Nichtunterlegenheit konnte

nicht nachgewiesen werden, da in der Tryton-Gruppe vermehrt periprozedurale Myokardinfarkte auftraten [196]. In Kooperation mit der FDA wurde die Tryton-Confirmatory-Studie konzipiert [197]. In einem einarmigen Design wurden Patienten mit einem Seitastdiameter von $\geq 2,25$ mm eingeschlossen. Hier konnte der Nichtunterlegenheitsendpunkt (MACE periprozedural) erreicht werden. In der Tryton-Gruppe war allerdings die Prozedurdauer länger, die Durchleuchtungszeit länger und der Kontrastmittelverbrauch höher als in der Provisional-1-Stent-Strategie-Gruppe. Auch fehlen bislang für die Confirmatory-Patienten die Langzeitverlaufsdaten, die insbesondere bezüglich TLF interessant sein werden, da der Seitast mit einem BMS versorgt wurde.

Ein weiteres Bifurkationssystem ist der selbstexpandierende Stent der Fa. STENTYS (Paris, Frankreich). Konzeptionell bestehen nur wenige Zellverbindungen zwischen den radial verlaufenden Streben. Diese können durch eine Ballonexpansion leicht diskonnektiert werden und somit einen einfachen Seitastzugang ermöglichen. Bis dato gibt es allerdings nur einarmige Untersuchungen, die vergleichbare klinische Resultate zu konventionell behandelten Bifurkationsstenosen zeigen. Dementsprechend konnte die OPEN-II-Studie in 207 Patienten eine MACE-Rate von 10,1 % nach 6 Monaten und von 13 % nach 12 Monaten zeigen [198].

Fazit: Für Bifurkationsstents konnte bisher keine Überlegenheit im Vergleich zu den etablierten Bifurkationstechniken mit konventionellen DES nachgewiesen werden. Für einzelne läsionsbezogene Indikationen kann der Einsatz dieser Systeme vorteilhaft sein.

5.2 Selbstexpandierbarer DES

Bei dem derzeit verfügbaren selbstexpandierenden Stent handelt sich um ein elastisches Nitinolgerüst mit Titanbeschichtung und eine Z-Struktur der Streben mit schmalen Strebeninterkonnektionen. Die Strutdicke beträgt 102–133 μ m. Die letzte Version ist mit Sirolimus-freisetzenden Polysulphonpolymer beschichtet. Neben dem oben

beschriebenen Einsatz in Bifurkationen ist insbesondere beim STEMI oder bei starken Gefäßektasien beschrieben.

Für den Einsatz im STEMI zeigte sich die mittels OCT ermittelte Malaposition signifikant geringer zu Gunsten des selbstexpandierenden Stents im Vergleich mit einem ZES-R-Stent. Es ergab sich jedoch kein Unterschied bezüglich klinischen Endpunkten nach 6 bzw. 9 Monaten [199, 200].

Bei Koronarektasien in Nativgefäßen oder venösen Grafts ist eine optimale Apposition mit ballonexpandierbaren Stents nur schwer zu erreichen. Hier ergeben sich theoretische Vorteile durch ein selbstexpandierendes System. Aufgrund der hohen anatomischen Variabilität und geringen Inzidenz in Kombination mit signifikanten Stenosen gibt es keine kontrollierten, prospektiven Daten. Einzelne Fallberichte beschreiben den erfolgreichen Einsatz eines selbstexpandierenden Stents.

Fazit: Aufgrund der bisherigen Daten zeigt der Einsatz von selbstexpandierenden Stents im STEMI keinen Vorteil zu DES der zweiten Generation. In anatomischen Besonderheiten (z. B. Koronarektasien) kann der selbstexpandierende Sirolimus-beschichtete Stent erwogen werden.

6 Duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) nach PCI

Bei jeder Form der PCI (POBA, BMS, DES, DEB) gehört die duale antithrombozytäre Therapie mit Acetylsalicylsäure und einem P2Y₁₂-Inhibitor zur standardisierten Nachbehandlung [201].

Der Zeitpunkt der Initiierung dieser Therapie hängt genauso wie die Auswahl des P2Y₁₂-Inhibitors und die Dauer der Therapie nicht nur von der Auswahl des Revaskularisierungsverfahrens, sondern insbesondere auch vom jeweiligen klinischen Hintergrund ab.

Die antithrombozytäre Wirkung der P2Y₁₂-Inhibitoren – insbesondere jedoch von Clopidogrel – unterliegt individuellen Einflüssen. Es konnte jedoch in keiner Studie ein Vorteil der Plättchenaktivitätsmessung mit entsprechender Dosisanpassung nachgewiesen werden, sodass

von routinemäßigen Plättchenfunktions-test abgeraten wird [202, 203].

6.1 DAPT bei stabiler koronarer Herzerkrankung

Substanz und Dosierung

Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung wird die initiale duale antithrombozytäre Therapie unabhängig vom gewählten Revaskularisierungsverfahren und unabhängig vom verwendeten Stent in aller Regel durch eine Kombination von ASS und Clopidogrel durchgeführt. Bei einer elektiv geplanten PCI sollte eine Vorbehandlung mit Clopidogrel 600 mg mindestens 2 h vor der Intervention erfolgen. Wird die PCI hingegen *ad hoc* nach einer diagnostischen Koronarangiographie durchgeführt, sollte die Gabe von 600 mg zum frühestmöglichen Zeitpunkt sichergestellt werden. Die nachfolgende Therapie besteht aus der einmal täglichen Gabe von Clopidogrel 75 mg [201]. Eine Erhöhung dieser Dosis hat auch bei komplexen Koronarinterventionen oder bei Patienten mit eingeschränkter Clopidogrel-Wirkung keinen klinischen Vorteil erbracht [204].

ASS sollte nach Möglichkeit ebenfalls bereits vor der Intervention verabreicht werden. Die Dosis zur Vorbehandlung sollte zwischen 150 und 300 mg bei oraler Verabreichung liegen bzw. zwischen 80 und 150 mg bei intravenöser Gabe und liegt damit niedriger als die traditionelle Dosis von 500 mg. Die höhere Dosis reduziert neben der gewünschten Hemmung der Cyclooxygenase-2 zeitgleich auch die Synthese von Prostaglandin I₂ und würde so unerwünschte Effekte erzielen. Dementsprechend sollte die tägliche ASS-Dosis zwischen 75 und 150 mg liegen [205]. Die erwünschte Hemmung der Cyclooxygenase-2 ist typischerweise ab einer Dosis >75 mg komplett.

Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung gibt es keine Indikation für eine routinemäßige intravenöse Inhibition des Glykoproteins IIb/IIIa oder des P2Y₁₂-Rezeptors durch Cangrelor [18].

Dauer

Die Dauer der dualen antithrombozytären Therapie nach PCI hängt in erster Linie vom gewählten Revaskularisierungs-

verfahren ab. Nach einer reinen Ballondilatation oder der Implantation eines BMS sollte die duale antithrombozytäre Therapie für 4 Wochen durchgeführt werden, gefolgt von einer nach heutigem Wissensstand lebenslangen antithrombozytären Monotherapie mit ASS 75–150 mg/Tag [201].

Die Beobachtung einer erhöhten Rate von Stentthrombosen bei DES der ersten Generation (Sirolimus- bzw. Paclitaxelfreisetzende Stents) führte zur Empfehlung einer deutlich verlängerten dualen antithrombozytären Therapie über mindestens 12 Monate. Diese Dauer konnte durch DES der zweiten Generation in den meisten klinischen Szenarien wieder verkürzt werden, da verschiedene Studien keinen Vorteil oder sogar Nachteile einer längeren antithrombozytären Therapie gezeigt haben (EXCELLENT [206]; PRODIGY [207]; RESET [208]; OPTIMIZE [209]; ISAR-SAFE [210]; ITALIC [211]; DAPT [212]). Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass eine Verlängerung der dualen antithrombozytären Therapie über 6 Monate hinaus zu keiner signifikanten Senkung ischämischer Ereignisse beiträgt, jedoch das Blutungsrisiko der Patienten erhöht. Ausnahmen von dieser Regel können nach sehr komplexen Koronarinterventionen mit erhöhtem Ischämierisiko auf der einen Seite und bei blutungsgefährdeten Patienten auf der anderen Seite notwendig sein.

Verschiedene DE-Stentsysteme sind sogar für eine nur 4-wöchige duale antithrombozytäre Therapie CE-zertifiziert. Um diese Verkürzung der antithrombozytären Therapie zu erreichen, kommen verschiedene Ansätze wie z. B. eine ausschließlich abluminale antiproliferative Beschichtung oder ein komplett biodegradierbares Polymer zum Einsatz. Einschränkend muss Erwähnung finden, dass diese stark verkürzte antithrombozytäre Therapie bislang nicht in dafür konzipierten randomisierten Studien untersucht wurde und die Therapiesicherheit so zumeist aus Subgruppen der entsprechenden Zulassungsstudien hergeleitet wird.

Eine Besonderheit stellen die biore-sorbierbaren Scaffolds dar. Die zurzeit verfügbaren Scaffolds haben eine etwa

doppelte Strebendicke im Vergleich zur DES der zweiten Generation. Dies ist mit einem inhärent erhöhten Risiko von Scaffoldthrombosen verbunden, woraus sich die Empfehlung zu einer mindestens 12-monatigen dualen antithrombozytären Therapie ableitet [213]. Aufgrund des in randomisierten Studien belegten Risikos für sehr späte Scaffoldthrombosen kann allerdings eine Verlängerung auf 24 oder 36 Monaten erwogen werden.

Fazit: Nach PCI ist die DAPT mit ASS und Clopidogrel für zumindest 4 Wochen mandatorisch. Nach der derzeitigen Datenlage kann nach DES-Implantation im Rahmen einer stabilen KHK die Gabe von Clopidogrel nach 6 Monaten beendet werden. In besonderen Situationen (lange Läsionen, Hauptstamm, BRS) sollte eine Verlängerung der DAPT erwogen werden.

6.2 DAPT bei akutem Koronarsyndrom

Substanz und Dosierung

Nach akutem Koronarsyndrom mit PCI sind die bevorzugte Kombinationen ASS 100 mg/Tag mit entweder Prasugrel 10 mg/Tag (initiale Behandlung 60 mg) oder Ticagrelor 2 × 90 mg/Tag (initiale Behandlung 180 mg; [214]). Für beide Substanzen wurde eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel in großen randomisierten Studien gezeigt, weshalb Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom nur noch bei Patienten eingesetzt werden sollte, bei denen keiner der beiden anderen Substanzen verabreicht werden kann [215, 216]. Weitere Ausnahmen bei Auswahl der Medikamente und/oder der Therapiedauer sind bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko in Erwägung zu ziehen, z. B. bei gleichzeitiger Indikation zur oralen Antikoagulation.

Eine intravenöse Inhibition des Glykoproteins-IIb/IIIa-Rezeptors sollte standardmäßig nicht erfolgen, sondern ausschließlich im Sinne einer Bail-out-Option bei sehr hoher Thrombuslast in Erwägung gezogen werden. Die intravenöse Inhibition des P2Y₁₂-Rezeptors mit Cangrelor stellt eine schnell einsetzende und kurz anhaltende periinterventionelle antithrombozytäre Therapieoption dar [214].

Dauer

Die antithrombozytäre Therapie nach akutem Koronarsyndrom sollte unabhängig von der gewählten Revaskularisierung über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten durchgeführt werden [214].

Daten aus der PEGASUS- und DAPT-Studie legen eine Verringerung ischämischer Ereignisse bei einer Verlängerung der dualen antithrombozytären Therapie über 12 Monate nahe, sodass dieser Aspekt bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko in Erwägung gezogen werden sollte [212, 217]. Allerdings zeigen 2 randomisierte Studien (RESET, OPTIMIZE) gleichermaßen die Möglichkeit auf, dass bei besonderen klinischen Situationen (z. B. anstehende Operationen, Blutungsereignis) eine Verkürzung auf 3–6 Monate möglich ist [208, 209].

Fazit: Bevorzugte Kombinationen einer DAPT nach akutem Koronarsyndrom umfassen ASS mit entweder Prasugrel oder Ticagrelor. Bei Kontraindikationen für diese neuen P2Y₁₂-Antagonisten kann Clopidogrel gegeben werden. Die empfohlene Dauer von 12 Monaten kann bei Patienten mit hohem Risiko für ein ischämisches Ereignis verlängert werden. Bei erhöhtem Blutungsrisiko und in Ausnahmefällen ist eine Verkürzung (3–6 Monate) möglich.

6.3 Kombination DAPT mit oraler Antikoagulation

In ca. 5–10 % der Patienten, die einer PCI zugeführt werden, besteht die Indikation zur oralen Langzeitantikoagulation bei Vorhofflimmern. Das Vorhofflimmern erfordert in den meisten Fällen gemäß CHA₂DS₂-VASc-Score eine Antikoagulation. Sie ist der dualen Plättchenhemmung in der Schlaganfallprophylaxe eindeutig überlegen.

Die kleine randomisierte WOEST-Studie [218] verglich die Kombination von Clopidogrel plus Antikoagulation mit einer Tripletherapie. Die Rate aller Blutungen und auch die Gesamtsterblichkeit lagen unter der Tripletherapie ungefähr doppelt so hoch. Schwere Blutungen und ischämische Ereignisse traten unter der Tripletherapie sogar numerisch häufiger auf. Zwar hatte die

Studie methodische Schwächen, ihre Ergebnisse wurden aber durch eine große populationsbasierte Kohortenstudie aus Dänemark und durch die ISAR-TRIPLE bekräftigt [219, 220]. Dementsprechend sollte eine mögliche Tripletherapie mit ASS, Clopidogrel und Marcumar/direkte orale Antikoagulationen so kurz wie möglich durchgeführt werden.

In der PIONEER-AF-Studie wurde Rivaroxaban in reduzierter Dosis (15 mg) mit Clopidogrel, eine Tripletherapie mit ASS, Clopidogrel und Rivaroxaban (2,5 mg) oder eine herkömmlichen Tripletherapie mit ASS, Clopidogrel und Warfarin untereinander verglichen. Hier zeigte sich ein signifikant geringeres Blutungsrisiko für die Kombination aus Rivaroxaban und Clopidogrel im Vergleich zur herkömmlichen Tripletherapie (16,8 vs. 27,6 %) und ein hierzu vergleichbares Blutungsrisiko bei einer Tripletherapie aus ASS, Rivaroxaban (2,5 mg) und Clopidogrel. Einschränkend muss erwähnt werden, dass für die untersuchten Rivaroxaban-Dosierungen kein expliziter Wirksamkeitsnachweis bezüglich der Verhinderung ischämischer Schlaganfälle aufgrund des Vorhofflimmerns vorliegt [221]. Weitere Studien – auch in therapeutisch wirksamer NOAC („novel oral anticoagulant“)-Dosis – stehen vor dem Abschluss.

Die Ergebnisse der genannten Studien deuten darauf hin, dass eine zusätzliche Therapie mit ASS vermutlich verzichtbar ist und dass eine Therapie mit einem oralen Antikoagulans plus Clopidogrel eine deutlich geringere Blutungsrate aufzeigt.

Fazit: Die Wahl der Kombination einer oralen Antikoagulation und einer antithrombozytären Therapie nach PCI stellt eine Herausforderung dar, insbesondere aufgrund des Fehlens entsprechend gewerteter Studien. Generell sollte die Phase einer Tripeltherapie so kurz wie möglich gehalten werden. Bei einer dualen Therapie erscheint es plausibel, ASS zugunsten von Clopidogrel abzusetzen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. M. Nef

Medizinische Klinik I, Kardiologie und
Angiologie, Universitätsklinikum Giessen und
Marburg

Klinikstr. 33, 33539 Giessen, Deutschland
holger.nef@innere.med.uni-giessen.de

Danksagung. Die Autoren danken Herrn PD Dr. Dörr und Dr. Niklas Böder (Universitätsklinikum Giessen) für die Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Nabel EG, Braunwald E (2012) A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med* 366(1):54–63
- Serruys PW et al (2001) Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 344(15):1117–1124
- Serruys PW et al (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 331(8):489–495
- 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
- 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
- Daemen J et al (2007) Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 369(9562):667–678
- Kim JS et al (2009) Optical coherence tomography evaluation of zotarolimus-eluting stents at 9-month follow-up: comparison with sirolimus-eluting stents. *Heart* 95(23):1907–1912
- Stone GW et al (2010) Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 362(18):1663–1674
- Stefanini GG et al (2012) Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J* 33(10):1214–1222
- Meredith IT et al (2012) Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent. *J Am Coll Cardiol* 59(15):1362–1370
- Bangalore S et al (2013) Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ* 347:f6625
- Navarese EP et al (2013) Safety and efficacy outcomes of first and second generation durable polymer drug eluting stents and biodegradable polymer biolimus eluting stents in clinical practice: comprehensive network meta-analysis. *BMJ* 347:f6530
- Palmerini T et al (2014) Clinical outcomes with bioabsorbable polymer- versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 63(4):299–307
- Kang SH et al (2014) Biodegradable-polymer drug-eluting stents vs. bare metal stents vs. durable-polymer drug-eluting stents: a systematic review and Bayesian approach network meta-analysis. *Eur Heart J* 35(17):1147–1158
- Massberg S et al (2011) Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-Eluting versus Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. *Circulation* 124(5):624–632
- Urban P et al (2015) Polymer-free drug-coated coronary Stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 373(21):2038–2047
- Haude M et al (2013) The REMEDEE trial: a randomized comparison of a combination sirolimus-eluting endothelial progenitor cell capture stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv* 6(4):334–343
- Windecker S et al (2014) 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Kardiol Pol* 72(12):1253–1379
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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 XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System [EECSS] 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
- Kaiser C et al (2010) Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med* 363(24):2310–2319
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Windecker S et al (2015) Comparison of a novel biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: results of the randomized BIOFLOW-II trial. *Circ Cardiovasc Interv* 8(2):e1441
- Wilson GJ et al (2015) The SYNERGY biodegradable polymer everolimus eluting coronary stent: Porcine vascular compatibility and polymer safety study. *Catheter Cardiovasc Interv* 86(6):E247–E257
- Saito S et al (2014) A randomized, prospective, intercontinental evaluation of a bioresorbable polymer sirolimus-eluting coronary stent system: the CENTURY II (Clinical Evaluation of New Terumo Drug-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease) trial. *Eur Heart J* 35(30):2021–2031
- Naber CK et al (2017) Biolimus-A9 polymer-free coated stent in high bleeding risk patients with acute coronary syndrome: a Leaders Free ACS sub-study. *Eur Heart J* 38(13):961–969. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw203>
- Mehilli J et al (2008) Randomized trial of three rapamycin-eluting stents with different coating strategies for the reduction of coronary restenosis. *Eur Heart J* 29(16):1975–1982
- Fukumoto A et al (2011) Comparison of real-world clinical outcomes between Cypher- and Taxus-eluting stents: the GARA-GARA study. *Cardiovasc Interv Ther* 26(3):202–208
- Valgimigli M et al (2015) Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 65(8):805–815

39. Camenzind E et al (2012) Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet* 380(9851):1396–1405
40. Kimura T et al (2012) Comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents: 1-year outcomes from the Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting Versus Everolimus-eluting stent Trial (RESET). *Circulation* 126(10):1225–1236
41. Jensen LO et al (2012) Randomized comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents in patients treated with percutaneous coronary intervention: the Scandinavian Organization for Randomized Trials with Clinical Outcome IV (SORT OUT IV). *Circulation* 125(10):1246–1255
42. Park KW et al (2014) A randomized comparison of platinum chromium-based everolimus-eluting stents versus cobalt chromium-based Zotarolimus-Eluting stents in all-comers receiving percutaneous coronary intervention: HOST-ASSURE (harmonizing optimal strategy for treatment of coronary artery stenosis-safety & effectiveness of drug-eluting stents & anti-platelet regimen), a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol* 63(25 Pt A):2805–2816
43. von Birgelen C et al (2014) Third-generation zotarolimus-eluting and everolimus-eluting stents in all-comer patients requiring a percutaneous coronary intervention (DUTCHPEERS): a randomised, single-blind, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 383(9915):413–423
44. Natsuaki M et al (2013) Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol* 62(3):181–190
45. Smits PC et al (2013) Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 381(9867):651–660
46. Christiansen EH et al (2013) Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 381(9867):661–669
47. Pilgrim T et al (2014) Randomized comparison of biodegradable polymer sirolimus-eluting stents versus durable polymer everolimus-eluting stents for percutaneous coronary revascularization: rationale and design of the BIOSCIENCE trial. *Am Heart J* 168(3):256–261
48. Raungaard B et al (2015) Zotarolimus-eluting durable-polymer-coated stent versus a biolimus-eluting biodegradable-polymer-coated stent in unselected patients undergoing percutaneous coronary intervention (SORT OUT VI): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 385(9977):1527–1535
49. Kereiakes DJ et al (2015) Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 8(4):e2372. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002372>
50. Jensen LO et al (2016) Randomized Comparison of a Biodegradable Polymer Ultrathin Strut Sirolimus-Eluting Stent With a Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention: The SORT OUT VII Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003610>
51. Velders MA et al (2014) Two-year results of an open-label randomized comparison of everolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents. *PLOS ONE* 8(6):e64424
52. Kim U et al (2013) A prospective, randomized comparison of promus everolimus-eluting and TAXUS Liberté paclitaxel-eluting stent systems in patients with coronary artery disease eligible for percutaneous coronary intervention: the PROMISE study. *J Korean Med Sci* 28(11):1609–1614
53. Valgimigli M et al (2014) Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia study). *JACC Cardiovasc Interv* 7(1):20–28
54. Stettler C et al (2007) Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 370(9591):937–948
55. Bonaa KH et al (2016) Drug-eluting or bare-metal Stents for coronary artery disease. *N Engl J Med* 375(13):1242–1252
56. Kiviniemi T et al (2014) Bare-metal vs. drug-eluting stents in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J* 78(11):2674–2681
57. Kaul U et al (2015) Paclitaxel-eluting versus everolimus-eluting coronary stents in diabetes. *N Engl J Med* 373(18):1709–1719
58. Maeng M et al (2015) A 10-month angiographic and 4-year clinical outcome of everolimus-eluting versus sirolimus-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus (the DiabeDES IV randomized angiography trial). *Catheter Cardiovasc Interv* 86(7):1161–1167
59. Maeng M et al (2011) Outcome of sirolimus-eluting versus zotarolimus-eluting coronary stent implantation in patients with and without diabetes mellitus (a SORT OUT III Substudy). *Am J Cardiol* 108(9):1232–1237
60. Olesen KK et al (2015) Long-term outcome of sirolimus-eluting and zotarolimus-eluting coronary stent implantation in patients with and without diabetes mellitus (a Danish organization for randomized trials on clinical outcome III substudy). *Am J Cardiol* 115(3):298–302
61. Park GM et al (2013) Comparison of Zotarolimus-Eluting stent versus Sirolimus-Eluting stent for de novo coronary artery disease in patients with diabetes mellitus from the ESSENCE-DIABETES II trial. *Am J Cardiol* 112(10):1565–1570
62. Grube E et al (2012) The SPIRIT V diabetic study: a randomized clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting stent vs the TAXUS Liberté paclitaxel-eluting stent in diabetic patients with de novo coronary artery lesions. *Am Heart J* 163(5):867–875e1
63. Bundhun PK et al (2016) Comparing the clinical outcomes between drug eluting stents and bare metal stents in patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *PLOS ONE* 11(4):e154064
64. Bangalore S et al (2012) Outcomes with various drug eluting or bare metal stents in patients with diabetes mellitus: mixed treatment comparison analysis of 22,844 patient years of follow-up from randomised trials. *BMJ* 345:e5170
65. de Waha A et al (2013) Long-term outcomes of biodegradable polymer versus durable polymer drug-eluting stents in patients with diabetes: a pooled analysis of individual patient data from 3 randomized trials. *Int J Cardiol* 168(6):5162–5166
66. Pedersen SH et al (2014) Drug-eluting stents and bare metal stents in patients with NSTEMI-ACS: 2-year outcome from the randomised BASKET-PROVE trial. *EuroIntervention* 10(1):58–64
67. Omar A et al (2014) Long-term safety and efficacy of second-generation everolimus-eluting stents compared to other limus-eluting stents and bare metal stents in patients with acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv* 84(7):1053–1060
68. Remkes WS et al (2016) Randomised comparison of drug-eluting versus bare-metal stenting in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Open Heart* 3(2):e455
69. Iqbal MB et al (2016) Long-term outcomes following drug-eluting stents versus bare metal stents for primary percutaneous coronary intervention: a real-world analysis of 11,181 patients from the british columbia cardiac registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 88(1):24–35
70. Bernardi G et al (2000) Clinical and technical determinants of the complexity of percutaneous transluminal coronary angioplasty procedures: analysis in relation to radiation exposure parameters. *Catheter Cardiovasc Interv* 51(1):1–9 (discussion 10)
71. Thuesen L et al (2006) Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stents in coronary bifurcation lesions: subgroup analysis of the Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease Trial (SCANDSTENT). *Am Heart J* 152(6):1140–1145
72. Abdel-Wahab M et al (2012) Treatment of coronary bifurcation lesions with drug-eluting stents: insights from the first phase of the prospective multicenter german drug-eluting stent registry. *J Interv Cardiol* 25(4):344–352
73. Diletti R et al (2013) Clinical outcomes after zotarolimus and everolimus drug eluting stent implantation in coronary artery bifurcation lesions: insights from the RESOLUTE All Comers Trial. *Heart* 99(17):1267–1274
74. Grundeken MJ et al (2016) First generation versus second generation drug-eluting stents for the treatment of bifurcations: 5-year follow-up of the LEADERS all-comers randomized trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 87(7):E248–60
75. Burzotta F et al (2011) Prospective randomized comparison of sirolimus- or everolimus-eluting stent to treat bifurcated lesions by provisional approach. *JACC Cardiovasc Interv* 4(3):327–335
76. Pan M et al (2012) Randomized study comparing everolimus- and sirolimus-eluting stents in patients with bifurcation lesions treated by provisional side-branch stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 80(7):1165–1170
77. Nasu K et al (2013) A randomized comparison of sirolimus- vs. paclitaxel-eluting stents for treatment of bifurcation lesions by single stent and kissing balloon: results of the SINGLE KISS trial. *Int J Cardiol* 166(1):187–192
78. Pan M et al (2014) Three-year follow-up of patients with bifurcation lesions treated with sirolimus- or everolimus-eluting stents: SEASide and CORPal cooperative study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 67(10):797–803
79. van der Heijden LC et al (2016) Bifurcation treatment with novel, highly flexible drug-eluting coronary stents in all-comers: 2-year outcome in patients of the DUTCH PEERS trial. *Clin Res Cardiol* 105(3):206–215
80. 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

81. Colombo A et al (2004) Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 109(10):1244–1249
82. Maeng M et al (2013) Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 62(1):30–34
83. Ferenc M et al (2015) Long-term outcomes of routine versus provisional T-stenting for de novo coronary bifurcation lesions: five-year results of the Bifurcations Bad Krozingen I study. *EuroIntervention* 11(8):856–859
84. Zimarino M et al (2013) Late thrombosis after double versus single drug-eluting stent in the treatment of coronary bifurcations: a meta-analysis of randomized and observational studies. *JACC Cardiovasc Interv* 6(7):687–695
85. Behan MW et al (2016) Coronary bifurcation lesions treated with simple or complex stenting: 5-year survival from patient-level pooled analysis of the Nordic Bifurcation Study and the British Bifurcation Coronary Study. *Eur Heart J* 37(24):1923–1928
86. Hildick-Smith D et al (2016) The EBC TWO study (European bifurcation coronary TWO): a randomized comparison of provisional T-stenting versus a systematic 2 Stent culotte strategy in large caliber true bifurcations. *Circ Cardiovasc Interv* 9(9):e3643. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003643>
87. Foin N et al (2013) Maximal expansion capacity with current DES platforms: a critical factor for stent selection in the treatment of left main bifurcations? *EuroIntervention* 8(11):1315–1325
88. Ng J et al (2016) Over-expansion capacity and stent design model: An update with contemporary DES platforms. *Int J Cardiol* 221:171–179
89. Kubo S et al (2013) Seven-year clinical outcomes of unprotected left main coronary artery stenting with drug-eluting stent and bare-metal stent. *Circ J* 77(10):2497–2504
90. Cassese S et al (2016) Three-year efficacy and safety of new- versus early-generation drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease insights from the ISAR-LEFT MAIN and ISAR-LEFT MAIN 2 trials. *Clin Res Cardiol* 105(7):575–584
91. Al Ali J et al (2014) Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with first-generation drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv* 7(5):497–506
92. Stone GW et al (2011) Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 375(23):2223–2235
93. Makikallio T et al (2016) Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 388(10061):2743–2752
94. Mehilli J et al (2011) Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 378(9796):1071–1078
95. Alam M et al (2012) Clinical outcomes of percutaneous interventions in saphenous vein grafts using drug-eluting stents compared to bare-metal stents: a comprehensive meta-analysis of all randomized clinical trials. *Clin Cardiol* 35(5):291–296
96. Frobert O et al (2012) Long-term safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents in saphenous vein grafts. *Am Heart J* 164(1):87–93
97. Nauta ST et al (2012) Seven-year safety and efficacy of the unrestricted use of drug-eluting stents in saphenous vein bypass grafts. *Catheter Cardiovasc Interv* 79(6):912–918
98. Sosa A et al (2015) Paclitaxel-eluting vs. bare metal stent implantation in saphenous vein graft lesions: very long-term follow-up of the SOS (Stenting of Saphenous vein grafts) trial. *Int J Cardiol* 186:261–263
99. Jim MH, Wong KL, Yiu KH (2015) Angiographic and clinical results of everolimus-eluting stent utilization in saphenous vein graft lesions (ARES). *Int J Cardiol* 184:433–435
100. Aggarwal V et al (2014) Safety and effectiveness of drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein bypass graft percutaneous coronary interventions: insights from the Veterans Affairs CART program. *J Am Coll Cardiol* 64(17):1825–1836
101. Taniwaki M et al (2014) Long-term comparison of everolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention of saphenous vein grafts. *EuroIntervention* 9(12):1432–1440
102. Kitabata H et al (2013) Two-year follow-up of outcomes of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation drug-eluting stents for stenosis of saphenous vein grafts used as aortocoronary conduits. *Am J Cardiol* 112(1):61–67
103. Rodes-Cabau J et al (2016) Sealing intermediate nonobstructive coronary saphenous vein graft lesions with drug-eluting stents as a new approach to reducing cardiac events: a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv* 9(11):e4336. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004336>
104. Tomasello SD et al (2015) Management strategies in patients affected by chronic total occlusions: results from the Italian Registry of Chronic Total Occlusions. *Eur Heart J* 36(45):3189–3198
105. Farooq V et al (2013) The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: the SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial. *J Am Coll Cardiol* 61(3):282–294
106. Claessen BE et al (2016) Meta-analyses and randomized trials investigating percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions: what is left to explore? *J Thorac Dis* 8(9):E1100–E1102
107. Henriques JP et al (2016) Percutaneous intervention for concurrent chronic total occlusions in patients with STEMI: the EXPLORE trial. *J Am Coll Cardiol* 68(15):1622–1632
108. Park S-J (2017) Drug-eluting stent versus optimal medical therapy in patients with coronary chronic total occlusion: DECISION CTO randomized trial. Presented at: ACC 2017, Washington, DC
109. Christakopoulos GE et al (2015) Meta-analysis of clinical outcomes of patients who underwent percutaneous coronary interventions for chronic total occlusions. *Am J Cardiol* 115(10):1367–1375
110. Safley DM et al (2011) Changes in myocardial ischemic burden following percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv* 78(3):337–343
111. Brilakis ES et al (2015) Procedural outcomes of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention: a report from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *JACC Cardiovasc Interv* 8(2):245–253
112. Maeremans J et al (2016) The hybrid algorithm for treating chronic total occlusions in Europe: the RECHARGE registry. *J Am Coll Cardiol* 68(18):1958–1970
113. 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
114. Moreno R et al (2013) Randomized comparison of sirolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents in the treatment of total coronary occlusions: results from the chronic coronary occlusion treated by everolimus-eluting stent randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv* 6(1):21–28
115. Teeuwissen K et al (2017) Randomized multicenter trial investigating angiographic outcomes of hybrid sirolimus-eluting stents with biodegradable polymer compared with everolimus-eluting stents with durable polymer in chronic total occlusions: the PRISON IV trial. *JACC Cardiovasc Interv* 10(2):133–143
116. Lee PH et al (2017) Everolimus-versus zotarolimus-eluting stent following percutaneous coronary chronic total occlusion intervention. *Int J Cardiol* 241:128–132. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.134>
117. Ino Y et al (2009) Predictors and prognosis of stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Circ J* 73(11):2036–2041
118. Chakravarty T et al (2010) Meta-analysis of incidence, clinical characteristics and implications of stent fracture. *Am J Cardiol* 106(8):1075–1080
119. Mauri L et al (2007) Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 356(10):1020–1029
120. Iakovou I et al (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 293(17):2126–2130
121. Cutlip DE et al (2007) Clinical endpoints in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 115(17):2344–2351
122. Holmes DR Jr. et al (2007) Thrombosis and drug-eluting stents: an objective appraisal. *J Am Coll Cardiol* 50(2):109–118
123. Tada T et al (2013) Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting stents, and second-generation drug-eluting stents: results from a registry of 18,334 patients. *JACC Cardiovasc Interv* 6(12):1267–1274
124. Raber L et al (2012) Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation* 125(9):1110–1121
125. Stone GW et al (2013) Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 382(9892):614–623
126. Byrne RA et al (2015) Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J* 36(38):2608–2620
127. Kang SH et al (2016) Stent thrombosis with drug-eluting stents and bioresorbable scaffolds: evidence from a network meta-analysis of 147 trials. *JACC Cardiovasc Interv* 9(12):1203–1212
128. Dangas GD et al (2011) Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation* 123(16):1745–1756
129. Souteyrand G et al (2016) Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence

- tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J* 37(15):1208–1216
130. Taniwaki M et al (2016) Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography. *Circulation* 133(7):650–660
 131. Ellis SG et al (2015) Everolimus-eluting bioresorbable scaffolds for coronary artery disease. *N Engl J Med* 373(20):1905–1915
 132. Ellis S (2017) Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in patients with coronary artery disease: ABSORB III trial 2-year results. Presented at: ACC 2017, Washington D.C., 18.3.2017.
 133. Cassese S et al (2016) Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 387(10018):537–544
 134. Stone GW et al (2016) 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *Lancet* 387(10025):1277–1289
 135. Serruys PW et al (2016) Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet* 388(10059):2479–2491
 136. Brugaletta S (2017) Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffolds implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *EuroIntervention* 12(17):2110. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00974>
 137. Nef H et al (2017) Safety outcomes of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system in patients with coronary artery disease: procedural and acute results of the German-Austrian ABSORB reglStRY (GABI-R). *EuroIntervention* pii:EIJ-D-17-00330. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00330>.
 138. Nef H (2016) A multicenter post-marketing evaluation of the elixir DESolve novolimus eluting bioresorbable coronary stent system: first results from the DESolve PMCF study. *J Am Coll Cardiol* 68(18):B176
 139. Wiebe J et al (2017) Everolimus–versus novolimus-eluting bioresorbable scaffolds for the treatment of coronary artery disease: a matched comparison. *JACC Cardiovasc Interv* 10(5):477–485
 140. Haude M et al (2016) Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial. *Eur Heart J* 37(35):2701. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw196>
 141. Nef HM et al (2017) A new novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold: present status and future clinical perspectives. *Int J Cardiol* 227:127–133
 142. Haude M et al (2016) Safety and performance of the DRUG-Eluting Absorbable Metal Scaffold (DREAMS) in patients with de novo coronary lesions: 3-year results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial. *EuroIntervention* 12(2):e160–e166
 143. 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
 144. Posa A et al (2008) Attainment of local drug delivery with paclitaxel-eluting balloon in porcine coronary arteries. *Coron Artery Dis* 19(4):243–247
 145. Bondesson P et al (2012) Comparison of two drug-eluting balloons: a report from the SCAAR registry. *EuroIntervention* 8(4):444–449
 146. Radke PW et al (2011) Vascular effects of paclitaxel following drug-eluting balloon angioplasty in a porcine coronary model: the importance of excipients. *EuroIntervention* 7(6):730–737
 147. Axel DI et al (1997) Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 96(2):636–645
 148. Byrne RA et al (2013) Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 381(9865):461–467
 149. 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
 150. Habara S et al (2011) Effectiveness of paclitaxel-eluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 4(2):149–154
 151. Habara S et al (2016) Paclitaxel-coated balloon catheter compared with drug-eluting stent for drug-eluting stent restenosis in routine clinical practice. *EuroIntervention* 11(10):1098–1105
 152. Rittger H et al (2012) A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 59(15):1377–1382
 153. Alfonso F et al (2016) Comparison of the efficacy of everolimus-eluting stents versus drug-eluting balloons in patients with in-stent restenosis (from the RIBS IV and V randomized clinical trials). *Am J Cardiol* 117(4):546–554
 154. Wöhrle J et al (2012) SeQuentplease world wide registry: clinical results of seQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study. *J Am Coll Cardiol* 60(18):1733–1738
 155. Herrador JA et al (2013) Drug-eluting vs. conventional balloon for side branch dilation in coronary bifurcations treated by provisional T stenting. *J Interv Cardiol* 26(5):454–462
 156. Lopez Minguez JR et al (2014) A prospective randomised study of the paclitaxel-coated balloon catheter in bifurcated coronary lesions (BABILON trial): 24-month clinical and angiographic results. *EuroIntervention* 10(1):50–57
 157. Kleber FX et al (2016) Drug eluting balloons as stand alone procedure for coronary bifurcational lesions: results of the randomized multicenter PEPCAD-BIF trial. *Clin Res Cardiol* 105(7):613–621
 158. Hehrlein C et al (2012) Twelve-month results of a paclitaxel releasing balloon in patients presenting with in-stent restenosis First-in-Man (PEPPER) trial. *Cardiovasc Revasc Med* 13(5):260–264
 159. Toelg R et al (2014) Coronary artery treatment with paclitaxel-coated balloon using a BTHC excipient: clinical results of the international real-world DELUX registry. *EuroIntervention* 10(5):591–599
 160. Assadi-Schmidt A et al (2016) SeQuent please vs. Pantera lux drug coated balloon angioplasty in real life: results from the Dusseldorf DCB registry. *Int J Cardiol* 231:68–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.022>
 161. Burzotta F et al (2016) Impact of drug-eluting balloon (pre- or post-) dilation on neointima formation in de novo lesions treated by bare-metal stent: the IN-PACT CORO trial. *Heart Vessels* 31(5):677–686
 162. Cremers B et al (2010) Treatment of coronary in-stent restenosis with a novel paclitaxel urea coated balloon. *Minerva Cardioangiolog* 58(5):583–588
 163. Latib A et al (2012) A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol* 60(24):2473–2480
 164. Faggigday JC et al (2008) Safety and efficacy of drug-eluting balloons in percutaneous treatment of bifurcation lesions: the DEBIUT (drug-eluting balloon in bifurcation Utrecht) registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 71(5):629–635
 165. Waksman R et al (2013) Drug-coated balloons for de novo coronary lesions: results from the Valentines II trial. *EuroIntervention* 9(5):613–619
 166. Stella PR et al (2011) The Valentines Trial: results of the first one week worldwide multicentre enrolment trial, evaluating the real world usage of the second generation DIOR paclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment. *EuroIntervention* 7(6):705–710
 167. Miglionico M et al (2015) Efficacy and safety of paclitaxel-coated balloon for the treatment of in-stent restenosis in high-risk patients. *Am J Cardiol* 116(11):1690–1694
 168. Berland J et al (2015) DANUBIO – a new drug-eluting balloon for the treatment of side branches in bifurcation lesions: six-month angiographic follow-up results of the DEBSIDE trial. *EuroIntervention* 11(8):868–876
 169. Gutierrez-Chico JL et al (2011) Paclitaxel-coated balloon in combination with bare metal stent for treatment of de novo coronary lesions: an optical coherence tomography first-in-human randomised trial, balloon first vs. stent first. *EuroIntervention* 7(6):711–722
 170. Zurakowski A et al (2015) Stenting and adjunctive delivery of paclitaxel via balloon coating versus durable polymeric matrix for de novo coronary lesions: clinical and angiographic results from the prospective randomized trial. *J Interv Cardiol* 28(4):348–357
 171. Liistro F et al (2013) Elutax paclitaxel-eluting balloon followed by bare-metal stent compared with Xience V drug-eluting stent in the treatment of de novo coronary stenosis: a randomized trial. *Am Heart J* 166(5):920–926
 172. Cassese S et al (2014) Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart* 100(2):153–159
 173. 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
 174. 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
 175. Costa MA, Simon DI (2005) Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation* 111(17):2257–2273
 176. Alfonso F et al (2013) Neoatherosclerosis: the missing link between very late stent thrombosis and very late in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 61(12):e155
 177. Nakazawa G et al (2011) The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants

- bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 57(11):1314–1322
178. Bajraktari G et al (2016) Comparison of drug-eluting balloon versus drug-eluting stent treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: a meta-analysis of available evidence. *Int J Cardiol* 218:126–135
 179. Pleva L et al (2016) Comparison of the efficacy of paclitaxel-eluting balloon catheters and everolimus-eluting stents in the treatment of coronary in-stent restenosis: the treatment of in-stent restenosis study. *Circ Cardiovasc Interv* 9(4):e3316. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003316>
 180. Alfonso F et al (2015) A prospective randomized trial of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis of drug-eluting stents: the RIBS IV randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 66(1):23–33
 181. Siontis GC et al (2015) Percutaneous coronary interventional strategies for treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis. *Lancet* 386(9994):655–664
 182. Scheller B et al (2015) A novel drug-coated scoring balloon for the treatment of coronary in-stent restenosis: results from the multi-center randomized controlled PATENT-C first in human trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 88(1):51. <https://doi.org/10.1002/ccd.26216>
 183. Unverdorben M et al (2010) Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 99(3):165–174
 184. 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
 185. Siontis GC et al (2016) Percutaneous coronary interventions for the treatment of stenoses in small coronary arteries: a network meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 9(13):1324–1334
 186. Cortese B et al (2015) Effect of drug-coated balloons in native coronary artery disease left with a dissection. *JACC Cardiovasc Interv* 8(15):2003–2009
 187. Sgueglia GA, Chevalier B (2012) Kissing balloon inflation in percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 5(8):803–811
 188. Mathey DG et al (2011) Treatment of bifurcation lesions with a drug-eluting balloon: the PEPCAD V (Paclitaxel Eluting PTCA Balloon in Coronary Artery Disease) trial. *EuroIntervention* 7(Suppl K):K61–K65
 189. Bruch L et al (2016) Results from the international drug coated balloon registry for the treatment of bifurcations. Can a bifurcation be treated without Stents? *J Interv Cardiol* 29(4):348–356
 190. Windecker S et al (2015) 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 68(2):144
 191. Xu B et al (2016) Two-year results and subgroup analyses of the PEPCAD China in-stent restenosis trial: a prospective, multicenter, randomized trial for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 87(Suppl 1):624–629
 192. Scheller B et al (2012) Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv* 5(3):323–330
 193. Unverdorben M et al (2013) Treatment of small coronary arteries with a paclitaxel-coated balloon catheter in the PEPCAD I study: are lesions clinically stable from 12 to 36 months? *EuroIntervention* 9(5):620–628
 194. Vos NS et al (2016) REvascularization with paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting in acute myocardial infarction-A randomized controlled trial: Rationale and design of the REVELATION trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 87(7):1213–1221
 195. Ohlow MA et al (2016) Comparative Case-Control analysis of a dedicated self-expanding Biolimus A9-eluting Bifurcation stent versus provisional or mandatory side branch intervention strategies in the treatment of coronary bifurcation lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 90(1):39. <https://doi.org/10.1002/ccd.26799>
 196. Genereux P et al (2015) A randomized trial of a dedicated bifurcation stent versus provisional stenting in the treatment of coronary bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol* 65(6):533–543
 197. Genereux P et al (2016) Dedicated bifurcation Stent for the treatment of bifurcation lesions involving large side branches: outcomes from the Tryton confirmatory study. *JACC Cardiovasc Interv* 9(13):1338–1346
 198. Naber CK et al (2016) Final results of a self-apposing paclitaxel-eluting stent for the Percutaneous treatment of de novo lesions in native bifurcated coronary arteries study. *EuroIntervention* 12(3):356–358
 199. Koch KT et al (2015) One-year clinical outcomes of the STENTYS Self-Apposing coronary stent in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: results from the APPOSITION III registry. *EuroIntervention* 11(3):264–271
 200. van Geuns RJ et al (2016) STENTYS Self-Apposing sirolimus-eluting stent in ST-segment elevation myocardial infarction: results from the randomised APPOSITION IV trial. *EuroIntervention* 11(11):e1267–74
 201. Windecker S et al (2014) 2014 ESC/EACTS 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) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 35(37):2541–2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu278>
 202. Trenk D et al (2012) A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 59(24):2159–2164
 203. Collet JP et al (2012) Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 367(22):2100–2109
 204. 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
 205. Patrono C et al (2011) Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 32(23):2922–2932
 206. Gwon HC et al (2012) Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 125(3):505–513
 207. Valgimigli M et al (2012) Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 125(16):2015–2026
 208. Kim BK et al (2012) A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 60(15):1340–1348
 209. Feres F et al (2013) Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 310(23):2510–2522
 210. Schulz-Schupke S et al (2015) ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 36(20):1252–1263
 211. Didier R et al (2017) 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: final results of the ITALIC trial (is there a life for DES after discontinuation of Clopidogrel). *JACC Cardiovasc Interv* 10(12):1202–1210
 212. Mauri L et al (2014) Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 371(23):2155–2166
 213. Wiebe J, Nef HM, Hamm CW (2014) Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 64(23):2541–2551
 214. Roffi M et al (2016) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 37(3):267–315
 215. Wallentin L et al (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361(11):1045–1057
 216. Wiviott SD et al (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357(20):2001–2015
 217. Bonaca MP et al (2015) Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 372(19):1791–1800
 218. Dewilde WJ et al (2013) Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anti-coagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 381(9872):1107–1115
 219. Lamberts M et al (2013) Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 62(11):981–989
 220. Fiedler KA et al (2015) Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol* 65(16):1619–1629
 221. Gibson CM et al (2016) Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 375(25):2423–2434
 222. Scheller B, Levenson B, Joner M et al (2011) Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter. *Kardiologie* 5:411–435. <https://doi.org/10.1007/s12181-011-0375-6>