

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Drug-eluting Ballons und Stents in der Behandlung femoropoplitealer arterieller Läsionen: Update aktueller Studienergebnisse

Lichtenberg M

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2014;

11 (2), 6-12

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

Grazer Gefäß- & Gerinnungstage 2025
Donnerstag, 26. Juni 2025
14:30 – 15:00

Vertiefendes Fachwissen



www.amrn.link/aerzte

AMARIN SYMPOSIUM

**Ein neuer Angriffspunkt im leitliniengerechten
Risikofaktorenmanagement von pAVK- Patient:innen**

Dr. Reinhard B. Raggam, Graz

The AMARIN logo consists of a stylized 'A' symbol followed by the word 'AMARIN' in a bold, sans-serif font.

© 2025 Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. Alle Rechte vorbehalten.
AMARIN Name und Logo sind Marken von Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited.

AT-VAZ-00220, 05/2025

Drug-eluting Ballons und Stents in der Behandlung femoropoplitealer arterieller Läsionen: Update aktueller Studienergebnisse

M. Lichtenberg

Kurzfassung: Aktuell positive Studienergebnisse für Drug-eluting Stents (DES) und Ballons (DEB) haben in den vergangenen Jahren zu einer zunehmenden Anwendung dieser Devices in der endovaskulären Therapie von infrainguinalen arteriellen Läsionen geführt. Der generelle Nachteil der DES-Anwendung im femoropoplitealen Segment ist die Implantation von Nitinol, wodurch Nachteile insbesondere in Bewegungssegmenten entstehen können und möglicherweise Bypasslandezonen unbrauchbar werden. Auch kann die antiproliferative Substanz bedingt durch die Struktur der Stents nicht homogen in die Arterienwand transportiert werden. Inzwischen spricht man bei den DEBs von einer Erst-, Zweit- und möglicherweise sogar schon von einer Drittgeneration. DEBs bieten im Rahmen der „To leave nothing behind“-Strategie die Möglichkeit, Interventionen in „No stent“-Regionen

durchzuführen. Inzwischen liegen evidenzfähige Studienergebnisse vor, längst sind aber nicht alle Fragen zu den DEBs geklärt. Diese Übersicht fasst die evidenzbeeinflussenden Studien und Register zusammen und diskutiert die Vor- und Nachteile für die Anwendung im femoropoplitealen Segment.

Schlüsselwörter: Drug-eluting Ballon, Drug-eluting Stent, PAVK, endovaskuläre Therapie

Abstract: Drug-eluting Balloons and Stents for Treatment of Femoropopliteal Lesions: Update of Current Evidence. Recently published study results of randomized controlled trials and registries have led to a widespread use of drug eluting devices in femoropopliteal artery obstructions. After discouraging data of

first generation drug eluting stents (DES) the Zilver PTX trials showed promising long term efficacy even in longer femoropopliteal lesions. Following the “to leave nothing behind” policy drug eluting balloons (DEB) have the potency of delivering antiproliferative agents homogenously in the vessel wall without leaving behind metal scaffolding. The current generation of drug-eluting balloons differs in the formulation the usually used paclitaxel, the coating and the elution excipients. This overview article focus on the present study situation of DES and DEB in femoropopliteal lesions and aims to analyze advantages and disadvantages of either drug eluting therapy option. *Z Gefäßmed* 2014; 11 (2): 6–12.

Key words: drug-eluting balloons, drug-eluting stents, femoropopliteal intervention, endovascular therapy

Verwendete Abkürzungen:

DEB	Drug-eluting Ballon	Bail out stenting	Notwendigkeit einer zusätzlichen Stentimplantation
DES	Drug-eluting Stent	Patency rate	Kein Nachweis einer Restenose > 50 % nach Intervention, angiographisch oder duplexsonographisch gemessen
BMS	Bare-metal Stent	SFA	A. femoralis superficialis
RCT	Randomized controlled trial	BTK	Unterhalb des Knies
TLR	Target lesion revascularization	LLL	Late lumen loss
POBA	Plain old balloon angioplasty		
PTA	Percutaneous transluminal angioplasty		

■ Einleitung

Die endovaskuläre Rekanalisation arterieller femoropoplitealer Läsionen ist seit vielen Jahren eine anerkannte und effektive Therapieoption [1, 2]. Jedoch wird durch den induzierten Proliferationsreiz durch die einfache Ballonangioplastie mit oder ohne Nitinolstentimplantation ein komplexer Restenoseprozess, bestehend aus einer neointimalen Hyperplasie und einem Remodelling, initiiert, der verantwortlich für Reinterventionen oder gefäßchirurgische Verlaufseingriffe sein kann. Moderne Stents der 2. und 3. Generation können im Vergleich zur alleinigen POBA die Restenoserate zwar signifikant reduzieren, jedoch liegt auch in den kürzlich publizierten Stentstudien die Wahrscheinlichkeit für eine Reintervention nach 12 Monaten weiterhin meist deutlich über 20 % [3–7]. Die Läsionslänge korreliert dabei bekanntermaßen negativ mit der primären Offenheitsrate.

Die endovaskuläre Rekanalisation arterieller femoropoplitealer Läsionen ist seit vielen Jahren eine anerkannte und effektive Therapieoption [1, 2]. Jedoch wird durch den induzierten Proliferationsreiz durch die einfache Ballonangioplastie mit oder ohne Nitinolstentimplantation ein komplexer Restenoseprozess, bestehend aus einer neointimalen Hyperplasie und einem Remodelling, initiiert, der verantwortlich für Reinterventionen oder gefäßchirurgische Verlaufseingriffe sein kann. Moderne Stents der 2. und 3. Generation können im Vergleich zur alleinigen POBA die Restenoserate zwar signifikant reduzieren, jedoch liegt auch in den kürzlich publizierten Stentstudien die Wahrscheinlichkeit für eine Reintervention nach 12 Monaten weiterhin meist deutlich über 20 % [3–7]. Die Läsionslänge korreliert dabei bekanntermaßen negativ mit der primären Offenheitsrate.

In den vergangenen Jahren ist immer mehr der Trend zu erkennen, soweit wie möglich auf metallische Scaffolds zu verzichten und einer „Leave nothing behind“-Therapie zu folgen. Insbesondere in gelenkübergreifenden Segmenten und möglichen Bypasslandezonen der femoropoplitealen Strombahn ist dies sehr gut nachvollziehbar. Die alternative Therapieoption, mittels DEB entsprechende Interventionen durchzuführen, hat spätestens nach der Thunder-Studie [8] aus 2008 auch in der peripheren endovaskulären Therapie einen herausragenden Stellenwert.

Bedingt durch die komplexe Pathophysiologie der arteriosklerotisch erkrankten femoropoplitealen Strombahn mit multisegmentaler Kalzifizierung, exzentrischer Plaquebildung und einer sehr dicken Media ist jedoch auch das Konzept von Drug-eluting Stents sehr verständlich. Erfahrungen aus der interventionellen Koronarintervention zeigten die Überlegenheit dieses Therapieansatzes gegenüber einfachen Metallstents. Initiale Erfahrungen mit femoropoplitealen DES-Interventionen

Eingelangt am 20. Februar 2014, angenommen am 21. Februar 2014
Aus dem Klinikum Arnsberg

Korrespondenzadresse: Dr. med. Dipl. oec. med. Michael Lichtenberg, FESC, Klinik für Angiologie, Klinikum Arnsberg, D-59759 Arnsberg, Stolte Ley 5;
E-Mail: m.lichtenberg@klinikum-arnsberg.de

Tabelle 1: Aktuell kommerziell verfügbare Drug-eluting Ballons. Der Cotavance DEB wird nach Aussage der Firma Medrad/Bayer zukünftig nicht weiter produziert. Medtronic hat den In.PACT Amphirion™ für den Unterschenkel aufgrund ungünstiger Studienergebnisse der In.PACT Deep-RCT-Studie aktuell vom Markt genommen.

Firma	Biotronik	Cook Medical	Eurocor	Medrad	C.R.Bard	Medtronic	Cardionovum	Aachen Resonance	
Ballonname	Passeo-18 LUX	Advance PTX	Freeway	Cotavance	Lutonix	In.PACT	Legflow	Elutax	
CE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	
Kathetertyp	OTW	OTW	OTW	OTW	OTW	OTW	OTW	RX	
Substanz	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel	
Konzentration	3 µg/mm ²	3 µg/mm ²	3 µg/mm ²	3 µg/mm ²	2 µg/mm ²	3 µg/mm ²	3 µg/mm ²	2 µg/mm ²	
Träger	BTHC	Keine	Bioshell Aleuritic und shelloic acid	Iopromide	Polysorbate und Sorbitol	FreePac, Urea	?	Keine – 3 layer PTX	
Katheterplattform (0,0")	35	L		20–150 mm	20–150 mm	40, 60, 100 mm	40, 60, 80, 120 mm	20–150 mm	
		ø		4–8 mm	4–7 mm	4–6 mm	4–7 mm	4–10 mm	
	18	L	40, 80, 120 mm	40, 80, 100 mm			40, 60, 80, 120 mm		
		ø	3–7 mm	3–7 mm			4–7 mm		
	14	L		40, 80, 120, 150 mm	20–150 mm	40, 60, 100 mm	40, 80, 120 mm	20–200 mm	10–250 mm
		ø			2–4 mm	1,5–3,5 mm	2–3,5 mm	2–4 mm	2–4 mm

nen waren jedoch sehr ernüchternd [9, 10]. Verantwortlich hierfür wurde im Nachgang vor allem eine veraltete Stentkonfiguration und eine ungünstige Stentimplantationstechnik gemacht, wodurch sich eine erhöhte Stentfrakturrate mit konsekutiv hoher Restenoserate erklärte. Erst mit Veröffentlichung der positiven Zilver-PTX-Studiendaten 2011 [11, 12] erlebte diese Therapieoption eine Renaissance.

Ein limitierender Faktor des DES im Vergleich zum DEB ist eine inkomplette Suppression der neointimalen Hyperplasie zwischen den Stentstreben und an den Enden des Stents (inhomogene antiproliferative Wirkung). Die hohe Konzentration des antiproliferativen Medikaments im Stentstrutbereich führt zu einer deutlich verzögerten Endothelbesiedelung des Stents, wodurch sich, bedingt durch die prothrombogene Metalloberfläche, eine verlängerte duale antithrombozytäre Therapie erklärt. Der Vorteil des DEB scheint in diesem Punkt nachvollziehbar, da eine prothrombogene verbleibende Oberfläche nicht vorhanden ist. Die Hauptdeterminante für die Effektivität eines DEB ist jedoch die ausreichende lokale Abgabe des antiproliferativen Medikaments am Interventionsort. Viel Ehrgeiz und finanzielle Mittel sind von den unterschiedlichen Industrieanbietern in die Entwicklung der „Coating“-Technologie gesteckt worden, um eine maximale Abgabe der Substanz an der Zielläsion zu erreichen und insbesondere Embolisierungen, bestehend aus der antiproliferativen Substanz und der Trägermittel, zu verhindern.

■ Drug-eluting Ballons (DEB)

Die derzeit kommerziell erhältlichen DEBs mit CE-Marker sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Weitere Neuerungen sind in

Entwicklung bzw. stehen kurz vor der Zulassung (z. B. Boston Scientific, Ranger™).

Prinzipiell ist der Aufbau eines DEB einheitlich, bestehend aus:

1. einem „Semicompliant“- oder „Compliant“-Ballon, meist aus dem bestehendem POBA-Portefeuille der verschiedenen Anbieter,
2. der antiproliferativen Substanz: Für die DEB-Technologie hat sich weitgehend Paclitaxel durchgesetzt. Als stark lipophile Substanz (ca. 10–20× mehr lipophil als z. B. ein niedermolekulares Heparin), die in einem meist hydrophilen Träger transportiert wird, zeigte Paclitaxel in präklinischen Studien einen effektiven antiproliferativen Effekt [13, 14]. Paclitaxel stoppt irreversibel den Zellteilungszyklus zwischen der Metaphase und Anaphase, indem es an die Betauntereinheit des Tubulins bindet und somit die Funktion des Mikrotubulus inhibiert. Konsekutiv wird das Zellwachstum inhibiert. In Abgrenzung dazu weist Sirolimus (Rapamycin) nur eine zytostatische Therapieeigenschaft mit temporärem Effekt auf, indem es in der G1/S die Zelle in einen statischen Zustand verwandelt. Hieraus erklären sich der funktionelle Unterschied und der Vorteil von Paclitaxel gegenüber Sirolimus, da nach Abbau von Sirolimus die Zelle wieder in den Zellteilungszyklus eintreten kann. Somit kann nur eine permanente Abgabe von Sirolimus (durch z. B. einen DES wie dem Cypher-Stent) einen dauerhaften antiproliferativen Effekt gewährleisten. Als effektive und sichere Dosierung für einen DEB hat sich für Paclitaxel 3 µg/mm² herausgestellt [14]. Bis auf den Lutonix-Ballon der Bard Peripheral Vascular, Inc., Tempe, USA, mit einer Dosierung von 2 µg/mm² sind derzeit nur CE-zertifizierte DEBs mit einer 3-µg/mm²-Dosierung auf dem Markt. In

Tabelle 2: Bereits veröffentlichte DEB-Studien und Register mit Effektivitätsangabe sowie derzeit noch laufende Studien.

Studie	Status	Drug-eluting Ballon	Studiendesign	Patienten	Länge Läsion	Effektivitätspunkte (TLR, Primäre Patency)
THUNDER [8] (Multicenter RCT)	Veröffentlicht 2008	Paccocath (Medrad)	DEB vs. POBA vs. Paclitaxel in SFA-Läsionen	54 DEB 48 DEB	7,4 cm	22,9 % DEB (5 Jahre) 55,6 % PTA (5 Jahre)
LEVANTI [19] (Multicenter RCT)	Veröffentlicht 2010	MOXY (Lutonix)	DEB vs. POBA in SFA-Läsionen	39 DEB 35 PTA	8,1 cm	30 % DEB (24 Monate) 38 % PTA (24 Monate)
Biolux P I [21] (Multicenter RCT)	Veröffentlicht 2010	Passeo-18 Lux (Biotronik)	DEB vs. POBA in SFA-Läsionen	26 DEB 26 PTA	6,1 cm	15,4 % DEB (12 Monate) 41,7 % PTA (12 Monate)
PACIFIER [18] (Multicenter RCT)	Veröffentlicht 2012	IN.PACT Pacific (Medtronic)	DEB vs. POBA in SFA-Läsionen	44 DEB 47 PTA	7,0 cm	15,3 % DEB (24 Monate) 31,3 % PTA (24 Monate)
FemPac [20] (Multicenter RCT)	Veröffentlicht 2008	Paccocath (Medrad)	DEB vs. POBA in SFA/APOP-Läsionen	42 POBA 45 DCB	6,0 cm	20 % DEB (24 Monate) 48 % PTA (24 Monate)
DEBELLUM Multilevel [16] (Singlecenter RCT)	Veröffentlicht 2012	IN.PACT Admiral Amphirion (Medtronic)	DEB vs. POBA in SFA und BTK-Läsionen	27 DEB 27 PTA	7,5 cm	15 % DEB (12 Monate) 47 % PTA (12 Monate) DEB + Stent Primäre Patency: 90 %
IN.PACT SFA Italian Registry (Register)	Veröffentlicht 2011	IN.PACT Admiral (Medtronic)	DEB vs. POBA in SFA-Läsionen	105	7,6 cm	Patency-Rate 12 Monate: 83,7 % Patency-Rate 24 Monate: 72,4 %
DEBATE SFA [17] (Singlecenter RCT)	Veröffentlicht 2012	IN.PACT Admiral (Medtronic)	DEB vs. POBA + Stent in SFA-Läsionen	110	11,4 cm	17 % DEB + Stent 32,7 % POBA + Stent
Leipzig Real World DEB Registry (Singlecenter Register)	Veröffentlicht 2013	IN.PACT (Medtronic)	DEB in langen SFA-Läsionen	288 (Extremitäten)	24 cm	Patency-Rate 12 Monate: 77,6 % overall Instent-Restenose: TLR 12 Monate: 15 %
Advance PTX	Veröffentlicht LINC 2013 (6-Monats-Daten)	Advance 18PT (Cook)	DEB vs. POBA in SFA-Läsionen	75 DEB 75 PTA	10,5 cm	Late lumen loss (mm) POBA: 1,3 ± 1,2 DEB: 0,9 ± 1,1
LEVANTI II (Multicenter RCT)	Laufend	Lutonix (Bard/Lutonix)	DEB vs. POBA in SFA-Läsionen	700 geplant		
LEVANT Global SFA Registry (Multicenter Register)	Laufend	Lutonix (Bard/Lutonix)	DEB in SFA-Läsionen	1000 geplant		
INPACT SFA II (Multicenter RCT)	Laufend	IN.PACT (Medtronic)		450 geplant		

entsprechenden In-vitro- und In-vivo-Studien zeigte sich, dass eine einmalige Anwendung von Paclitaxel zu einer mehrfachen Nachweisbarkeit in der Zelle führt.

- dem „Exipient“ oder „Carrier“: In diesem Punkt unterscheiden sich hauptsächlich die verschiedenen DEBs (siehe Tab. 1). Das Transportmedium charakterisiert sich durch seine hydrophilen Eigenschaften, wodurch das hydrophobe/lipophile Paclitaxel ohne viel Verlust beim Einführen durch die Schleuse und dem Vorführen durch den Blutstrom bis zur Zielläsion transportiert werden kann. Paclitaxel kann prinzipiell in den Fältelungen des Ballons oder auf einer modifizierten Oberfläche des Ballons vorgehalten werden. Sichtbar ist die Paclitaxelbeschichtung durch eine weißliche Verfärbung. Diese weißliche Beschichtung kann durch eine übermäßige Manipulation beim Einführen in die Schleuse abgewischt werden. Um dieses zu verhindern, sind mitgelieferte Einführungsprotektoren zu verwenden. Als Novum stellte die Cardionovum GmbH, Bonn, den Legflowballon™ vor, bei dem sich Paclitaxel (3 µg/mm²)

einerseits unterhalb der Ballonoberfläche befindet, andererseits in einer Matrix auf der Ballonoberfläche. Durch diese Technik soll ein akzidentielles Abwischen des Paclitaxel minimiert werden. Zudem soll die benötigte Inflationszeit aufgrund einer schnelleren Abgabe von Paclitaxel deutlich verkürzt sein [15] (Tab. 2).

■ Drug-eluting Stent (DES)

Im Bereich der perkutanen koronaren Intervention stellt die DES-Anwendung bereits seit vielen Jahren ein Routineverfahren mit sehr niedrigen Reinterventions- und Thrombose-raten dar. Eine ausreichende Evidenzsituation durch randomisierte kontrollierte Studien liegt vor. Für die Anwendung eines DES im Bereich der infrainguinalen arteriellen Gefäße müssen allerdings andere Anforderungen an einen solchen Stent gestellt werden. Bedingt durch die extreme physikalische Beanspruchung der femoropoplitealen Strombahn sollten Nitinolstents für den infrainguinalen Einsatz hohe Flexi-

Studie	SIROCCO I (RCT) [9]	SIROCCO II (RCT) [10]	STRIDES (Register) [22]	Zilver PTX RCT Trial [11]	Zilver PTX Single Arm Trial (Register) [12]
Status	Veröffentlicht 2002	Veröffentlicht 2006	Veröffentlicht 2011	Veröffentlicht 2011 Aktuell follow-up bis 48 Monate	Veröffentlicht 2011
Drug-eluting Stent	SMART (Sirolimus)	SMART (Sirolimus)	Dynalink Absolute Stent Plattform (Everolimus)	Zilver PTX (Paclitaxel)	Zilver PTX (Paclitaxel)
Studiendesign	SMART DES vs. POBA in SFA Läsionen	SMART DES vs. POBA in SFA Läsionen	DES in SFA Läsionen	Zilver PTX vs. BMS Zilver vs. POBA in SFA Läsionen	Zilver PTX in SFA Läsionen
Patienten	36	57	104	479	787
Länge Läsion	8,5 ± 5,7 cm	8,2 ± 4,1 cm	9,0 ± 4,3 cm	6,6 ± 3,8 cm	9,9 ± 8,2 cm
Endpunkt Effektivität	In-stent mean percent diameter stenosis (6 Monate) 22,6 % SMART 30,9 % PTA (p > 0,294)	TLR: 6 % SMART (24 Monate) 13 % PTA (24 Monate) (nicht signifikant)	Prim. Patency: 94 % (6 Monate) Prim. Patency: 68 % (12 Monate)	TLR: 16 % Zilver PTX 29,8 % Optimal PTA + Bare Zilver (p < 0,01) (48 Monate)	TLR: 8,9 % (12 Monate) Prim. Patency: 86,2 % (12 Monate)
Endpunkt Sicherheit	Keine Angaben	Verbesserte ABI-Werte und Claudicatio in beiden Gruppen (ns)	Extremitätenerhalt: 89 % (12 Monate)	Event free survival 17,5 % Zilver PTX 23,3 % PTA	Event free survival 11 % Zilver PTX
Stentfrakturrate	31 % (12 Monate)	11 % (12 Monate)	0 % (12 Monate)	0,9 % (12 Monate) 2,1 % (36 Monate)	1,5 % (12 Monate)

bilitätseigenschaften (insbesondere axiale Flexibilität) mit einer ausreichenden Radialkraft und einer nachgewiesenen niedrigen Frakturrate aufweisen. Dies ist auch der Grund, warum Vorgänger-DES in älteren Studien (SIROCCO-Trials und STRIDES-Trial; Tab. 3) bedingt durch eine hohe Frakturrate schlechte Offenheitsraten zeigten. Die STRIDES-Studie mit Verwendung eines Everolimus-beschichteten Stents zeigte zwar eine tendenziell günstigere primäre Offenheitsrate nach 6 Monaten (94 %), jedoch sank diese nach 12 Monaten auf 68 %. Erst der Zilver-PTX®-Stent (Abb. 1) konnte in der

gleichnamigen, prospektiven, randomisierten multizentrischen Studie nach 12 Monaten eine primäre Offenheitsrate von 83,1 % im Vergleich zu 32,8 % in der POBA-Vergleichsgruppe zeigen (p < 0,001). In einem zweiten Randomisierungsschritt wurde in dieser Studie ein direkter Vergleich zum „Bare-Zilver“ durchgeführt, wobei der DES ebenfalls eine signifikant (p = 0,01) bessere primäre Offenheitsrate aufwies (89,9 % vs. 73 %). Parallel zu der randomisierten Zilver-PTX®-Studie wurde zeitgleich ein multizentrisches Register durchgeführt.

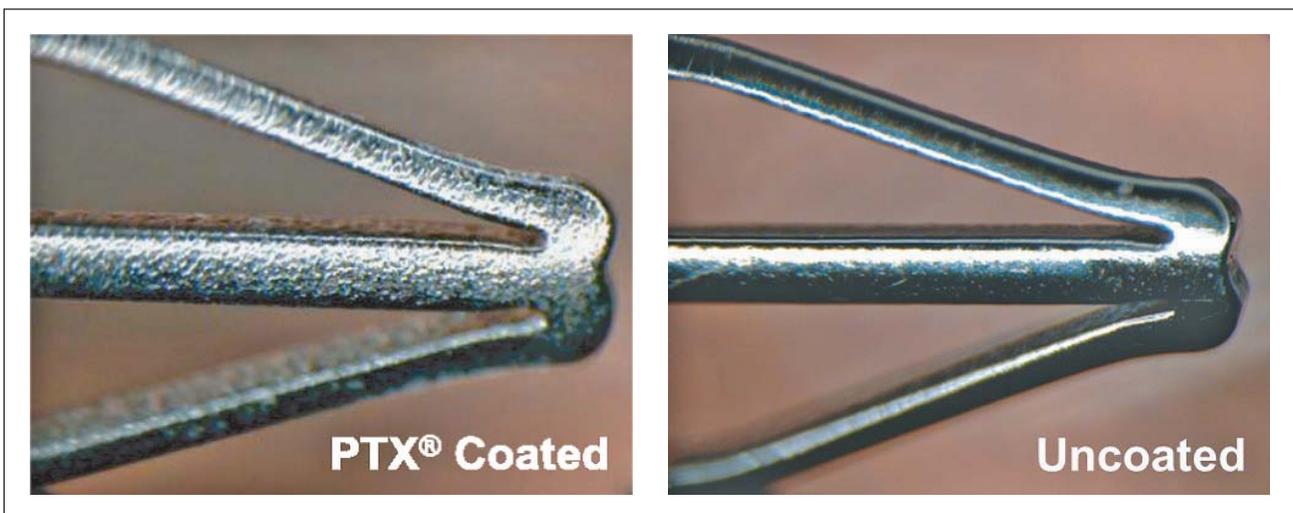


Abbildung 1: Das Zelldesign des Zilver PTX® ist charakterisiert durch die Open-cell-Technik sowie die polymerfreie Paclitaxelbeschichtung. Das Paclitaxel wird innerhalb von 72 Stunden freigesetzt und verbleibt nach tiermedizinischen Untersuchungen für 56 Tage in der Arterienwand. In den Vergrößerungsaufnahmen ist der Zilver-Stent mit und ohne Paclitaxelbeschichtung dargestellt. Die Dosis des Paclitaxel liegt bei 3 mg/mm². Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Cook Medical Incorporated, Bloomington, Indiana, USA.

Tabelle 4: Primäre Offenheitsanalyse des Zilver PTX® über 4 Jahre im Vergleich zur Standardtherapie (optimale PTA + BMS). Erstellt nach M. Dake, LINC 2014.

Effektivitätsanalyse	Zilver PTX®
4 Jahre primäre Offenheit (Gesamtkollektiv)	67,6 % (Standardtherapie: 45,5 %)
4 Jahre primäre Offenheit (Läsionen > 7 cm)	61,7 % (Standardtherapie: 38,3 %)
4 Jahre primäre Offenheit (Läsionen < 7 cm)	70 % (Standardtherapie: 48,4 %)
4 Jahre primäre Offenheit (Nicht-Diabetiker)	69,3 %
4 Jahre primäre Offenheit (Diabetiker)	65,9 %
4 Jahre primäre Offenheit (Läsionen > 10 cm)	67,7 % (Standardtherapie: 36,4 %)

Auf dem kürzlich stattgefunden Leipzig Interventional Course (LINC) 2014 wurden 4-Jahres-Follow-up-Daten der Zilver-PTX®-Studie präsentiert, die einen anhaltend positiven Trend zugunsten des Zilver-PTX®-Stents demonstrieren (Tab. 4).

Diskussion

Die routinemäßige Anwendung des DEB im femoropoplitealen Stromgebiet stützt sich auf eine aussagekräftige Evidenzsituation mit nunmehr 5 multizentrischen RCT-Studien aus den vergangenen Jahren. Die aktuelle DES-Anwendung kann sich zwar nur auf eine signifikant positive RCT- und Registerstudie berufen, jedoch liegen für die Zilver-PTX®-Studie nun Langzeitdaten über immerhin 48 Monate (vorgestellt von M. Dake auf dem VIVA-Kongress 2013 und dem LINC 2014) mit persistierend signifikant besserer Offenheitsrate als in der BMS-Gruppe vor. Zudem liegen für den Zilver PTX® insbesondere im Registerarm auch Daten für lange Läsionen über 150 mm mit einer primären Offenheitsrate nach 12 Monaten von 77 % für Nicht-Diabetiker und 73 % für Diabetiker vor. Dies schränkt die derzeitige Aussagekraft im Gegensatz dazu für den DEB ein, da in den oben genannten großen RCT-Studien die mittlere Läsionslänge teilweise deutlich < 10 cm liegt, sodass nach aktueller Studienlage noch keine sicheren Daten für lange femoropopliteale Läsionsinterventionen vorliegen. Die aus Leipzig vorgestellte Registerstudie [Schmidt, LINC 2013] mit einer mittleren Läsionslänge von 24 cm stellt sicherlich den richtigen Ansatz für einen „Real world“-Einsatz dar, es bedarf aber einer weiteren Überprüfung in entsprechenden multizentrischen prospektiven Randomisierungsstudien. In diesem Zusammenhang muss auch die Notwendigkeit einer möglichen Bail-out-Stentrate bei flusslimitierenden Dissektionen oder hämodynamisch relevanten Recoilsituationen mit analysiert werden. In den primären POBA- vs. DEB-Studien (Thunder, Levant I, Biolux P I, PACIFIER, FemPac) lag die Bail-out-Stentrate teilweise deutlich < 20 % bei einer allerdings kurzen Gesamtläsion (< 10 cm) und erhöhte sich im Leipzig-Real-World-Register bis zu 23 % für das Spotstenting und 5,9 % für ein Stenting der gesamten Läsionslänge (Tab. 5).

Eine kürzlich veröffentlichte Nachuntersuchung der Thunder-Studie [23] zur Dissektionsanalyse nach DEB- und POBA-Anwendung zeigte, dass bei der DEB-Gruppe signifikant ($p = 0,009$) seltener ein Bail-out-Stenting vorgenommen wur-

Tabelle 5: Auffällig niedrigere Bail-out-Stentrate in den DEB-Gruppen

Studie	Ballon	Länge (cm)	Stentrate (%)
Thunder	DEB	7,5	4
	POBA	7,4	22
FEMPAC	DEB	6,1	9
	POBA	5,7	14
LEVANT I	DEB	8,1	24
	POBA	8,0	33
PACIFIER	DEB	7	21
	POBA	6,6	34

de als in der POBA-Gruppe. Lediglich flusslimitierende Dissektionen bedurften in dieser Subanalyse einer Stentimplantation. Eine Reintervention war trotz initialer (nicht-flusslimitierender) Dissektion bei keinem der DEB-Patienten notwendig. Ökonomisch scheint dies auch sinnvoll, da wir aktuell nicht valide einschätzen können, inwiefern eine zusätzliche Stentimplantation nach DEB-Anwendung die Kosteneffektivität beeinflusst. Hierzu gibt es bis dato keine Analysen. Die Bedeutung einer notwendigen Stentimplantation (meist Spotstenting) wurde bislang im Zusammenhang mit der DEB-Anwendung noch zu wenig analysiert. Die DEBATE-SFA-Studie [17] randomisierte 104 Patienten in eine entsprechende DEB + Bare-metal Stent- vs. PTA + Bare-metal Stent-Gruppe und fand nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten eine grenzwertig signifikant ($p = 0,07$) niedrigere TLR-Rate in der DEB + Bare-metal Stent-Gruppe. Die mittlere Läsionslänge von 94 mm ist dabei als durchaus „alltagstauglich“ anzusehen. Es wurde in dieser Studie die Schlussfolgerung gezogen, dass eine Kombinationstherapie DEB plus BMS in komplexen und auch subintimalen Rekanalisationsbereichen eine effektivere Therapie darstellt als die Standardtherapie PTA plus BMS. Zur Kosteneffizienz wurde keine Stellung bezogen. Ein primär anzustrebender metallfreier Ansatz ist meinungsübergreifend erstrebenswert, korreliert aber sicherlich auch mit der Erfahrung des Interventionalisten. Nicht zuletzt wird aus diesem Grund auf den entsprechenden Interventionskongressen und von den DEB-Anbietern auf eine adäquate Läsionspräparation hingewiesen bzw. empfohlen, den DEB mehr als Transportmedium zu betrachten. Letztendlich soll eine entsprechende Läsionspräparation mit Fragmentation und Zerstörung biologischer Kalkplaquegrenzen die effektive homogene Aufnahme der antiproliferativen Substanz gewährleisten. Geklärt ist bis dato aber nicht ausreichend, welche Technik hierfür am effektivsten ist.

Neben der klassischen POBA mit Einsatz eines Standard- oder Hochdruckballons kommt die Cuttingballon-Angioplastie als auch die mechanische Debulkingtherapie unter Verwendung von Atherektomiekatetern als Option für eine Läsionspräparation in Frage. Insbesondere für die Atherektomie liegen durch eine Single-center-Studie von Cioppa [24] vielversprechende Studienergebnisse vor. Bei einem Studienkollektiv von 30 Patienten unter Verwendung des Turbohawk-systems (Covidien) plus DEB lag die TLR-Rate bei lediglich 10 % (mittlere Läsionslänge 115 mm). Gespannt dürfen wir in diesem Zusammenhang auch Ergebnisse nach 12 Monaten der multizentrischen (10 europäische Zentren), prospektiven DEFINITE-AR-Studie erwarten, die in einem wesentlich grö-

bereren Ansatz die Kombinationstherapie Atherektomie (Silverhawk und TurboHawk) plus DEB gegen die alleinige Anwendung eines DEB evaluiert. Als primärer Endpunkt wurde die prozentuale Stenose nach 12 Monaten gewählt. Aufgrund des Studiendesigns hat diese Studie – ausreichend statistische Power vorausgesetzt – das Potenzial, einen Therapiestandard bei kalzifizierten femoropoplitealen Läsionen zu definieren.

Nicht geklärt ist bis dato die ideale Dauer der Einnahme der dualen antithrombozytären Therapie nach DEB-Anwendung. In den meisten Studien wurde eine Kombinationstherapie von 30 Tagen (einige Studien bis 60 Tage), bestehend aus Acetylsalicylsäure 100 mg und Clopidogrel 75 mg durchgeführt. Im Alltag wird die Kombinationstherapie heutzutage in der Regel für 30 Tage empfohlen. Es bleibt aktuell spekulativ, ob eine wesentlich kürzere Gabe im Sinne einer Blutungskomplikationsverhinderung ebenfalls ausreichend wäre. In diesem Punkt zeigt sich ein Vorteil der DEB-Therapie gegenüber der DES-Therapie, da nach Implantation eines DES bis zur vollständigen Endothelausbildung auf den Stentstruts eine Kombinationstherapie von 120 Tagen oder länger notwendig ist. Von der Herstellerfirma wird aufgrund der Zilver-PTX®-Studie eine duale antithrombozytäre Therapie für 60 Tage empfohlen. Eine DES-Implantation muss somit in Berücksichtigung des patientenindividuellen Blutungsrisikos erfolgen.

Es bleibt derzeit offen, welcher Patient bzw. welche Läsion effektiver mit einem DEB oder einem DES interveniert wird. In Beantwortung dieser offenen Fragen bleiben Ergebnisse der kürzlich initiierten Real-PTX-Studie abzuwarten. Diese Studie soll in einer randomisierten „Head-to-head“-Analyse die Anwendung des DEB und DES bei femoropoplitealen Läsionen miteinander vergleichen. Geplant ist, 150 Patienten in diese Studie aufzunehmen, Ende 2013 waren bereits 110 Patienten in die Studie eingeschlossen [Zeller, LINC 2014]. Falls diese Studie zeigen sollte, dass ein DES im Vergleich zum DEB im femoropoplitealen Einsatz keinen Vorteil bringt, dürfte dies für den DES bedeuten, nur noch sekundär (z. B. bei Instent-Restenosen) zum Einsatz zu kommen.

Für die Anwendung des DEB oder DES in der Indikation Instent-Restenose gibt es für beide Devices positive Registerdaten. Der Zilver-PTX® konnte in einer Subgruppenanalyse des Registerarms für diese Indikation eine TLR-Rate von 16 % nach 12 Monaten zeigen, bei einer primären Offenheit von 80 %. In der Konsequenz bedeutet dies allerdings eine Doppelschicht Metall im femoropoplitealen Stromgebiet, ohne aktuell Daten zum Langzeitverlauf zu haben. Sixt et al. [25] analysierten retrospektiv die Kombinationstherapie Atherektomie plus POBA vs. DEB bei Patienten mit femoropoplitealer Instent-Restenose sowie nativer Restenose und fanden eine signifikant ($p < 0,001$) bessere primäre Offenheitsrate und TLR-Rate nach 12 Monaten für die Atherektomie plus DEB-Anwendung. Dies ist insbesondere bemerkenswert, da die alleinige Atherektomieanwendung für die Instent-Restenose in der Vergangenheit keine überzeugenden Ergebnisse zeigte. Auch die Arbeitsgruppe um Stabile et al. [26] konnte 2012 in einer kleinen Registerstudie mit 39 Patienten zeigen, dass die DEB-Intervention für die Indikation Instent-Restenose effektiv ist, mit einer primären Offenheitsrate von 92,1 % nach 12 Monaten. Gandini et al. [27] veröffentlichten kürzlich eine

Tabelle 6: Vor- und Nachteile des Drug-eluting Ballons

Potenzielle Vorteile des Drug-eluting Ballons

- Kein Fremdmaterial (z.B. Nitinolstent) bleibt zurück
- Kaum Reiz für eine neointimale Hyperplasie im intervenierten Gefäßareal
- Aktuelle Studienlage mit anhaltend guter Offenheitsrate über Jahre (siehe Thunder-Studie mit 5-Jahres-Follow-up-Ergebnissen)
- Kein Risiko einer Stentfraktur bei alleiniger DEB-Anwendung
- Homogene Applikation des Medikamentes im Vergleich zum Drug-eluting Stent
- Anwendung in „No stent“-Regionen wie A. femoralis com. und A. poplitea
- Einfache Anwendung
- Bypasslandezonen bleiben erhalten für mögliche Bail-out-Optionen
- Zukünftige Interventionsmöglichkeiten bleiben erhalten; wiederholbare Anwendung

Potenzielle Nachteile des Drug-eluting Ballons

- Recoil und Dissektion führen in 10–30 % der Fälle zur Stentimplantation
- Geringerer Lumengewinn als Stents
- Fehlende Größen zur Beckenarterienintervention
- Wenig Evidenz für TASC-C- und D-Läsionen
- Höhere Bail-out-Stentrate?
- Vermehrte Dissektionen?
- Verlängerte Insufflationszeit zur optimalen Translokation der Droge
- Atherektomie oder Cuttingballon-Angioplastie notwendig bei kalzifizierten Läsionen
- Erhöhte Kosten in der Anwendung – aktuell fehlender Beweis zur Kosteneffizienz
- Aktuell keine FDA-Zulassung
- Toxizitätsanalysen für Anwender und Patient aktuell nicht ausreichend untersucht
- Unzureichende Datenlage in der Behandlung von AV-Shunts und zentralen Venen

prospektiv randomisierte Studie, in der die Laseratherektomie plus DEB vs. DEB alleine bei Instent-Restenose analysiert wurde. Jeweils 24 Patienten wurden in beide Gruppen randomisiert. Die Kombinationstherapie Laseratherektomie plus DEB war für die Endpunkte primäre Offenheit und TLR nach 12 Monaten signifikant effektiver als die alleinige DEB-Therapie ($p = 0,01$ und $p = 0,003$). Dies erhärtet die Hypothese, dass eine biologische Barriere, wie in diesem Fall das proliferative neointimale Gewebe, vor DEB-Anwendung mit entsprechender Technik entfernt werden sollte, um eine Wirkung der antiproliferativen Substanz zu gewährleisten. Hierbei scheint die Atherektomie das effektivste Verfahren. Weitere Studienergebnisse für die Indikation Instent-Restenose können bald erwartet werden (FAIR, ISAR PEBIS, PACUBA I).

Die Kostenträger im Gesundheitssystem werden zukünftig aufgrund der erhöhten Reimbursement-Zahlungen für die Drug-eluting-Technik Kosteneffektivitätsdaten erwarten. Leider fehlen für diesen Aspekt noch ausreichend Daten. Eine kürzlich von Diehm und Schneider [28] publizierte Kosteneffektivitätsanalyse der DEB-Anwendung für die Schweiz auf Basis der Thunder-Studie erbrachte ein positives Ergebnis. Die erhöhten initialen Kosten durch Verwendung eines DEB bei der Indexprozedur wurden durch die signifikant niedrigere TLR-Rate nach einem Jahr mit einer letztendlichen Einspa-

nung von sFr 89.961 aufgefangen. Bedingt durch unterschiedliche Strukturen und Erstattungsmodelle sind die Ergebnisse sicherlich schwierig in der Übertragung auf andere Länder und andere Gesundheitssysteme, geben aber durchaus Hinweise, dass diese Technik auch den richtigen ökonomischen Weg weist. Weitere globale ökonomische Daten bleiben abzuwarten.

Zusammenfassung und Fazit für die Praxis (Tab. 6)

Die DEB- und DES-Technologie haben unser endovaskuläres Vorgehen bei Patienten mit femoropoplitealen Läsionen aufgrund signifikant besserer Offenheitsraten im Vergleich zu Standardballonangioplastie deutlich beeinflusst. Dabei ist die Technologie aus Entwicklungssicht sicherlich noch lange nicht abgeschlossen. Eine neue Generation der DEBs, charakterisiert durch eine noch effektivere Abgabe der antiproliferativen Substanz, befindet sich gerade in der Evaluierungsphase. Auch ein bioresorbierbarer Drug-eluting Stent ist in der Entwicklung und könnte die Lücke zwischen der Notwendigkeit einer passageren mechanischen Stabilisierung und einer „Leave nothing behind“-Strategie ausfüllen. Antworten für den direkten DES- vs. DEB-Vergleich werden wir möglicherweise durch die REAL-PTX-Studie erwarten können. Letztendlich müssen wir durch die derzeit noch laufenden Studien erreichen, einen „Standard of care“ für femoropopliteale Läsionen zu definieren und eine „First-line“-Therapie etablieren, um für unsere Patienten einen anhaltenden Revaskularisationserfolg zu erreichen.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor weist auf folgende Bezeichnung hin: Dr. Michael Lichtenberg ist als Referent für die Firmen Medtronic, Biotronik, CR Bard und Cook Medical tätig und erhielt Beraterhonorare von diesen Firmen.

Literatur:

- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007; (33 Suppl 1): S1–S75.
- European Stroke Organisatio. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on

- the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2851–906.
- Schulte KL, Kralj I, Gissler HM, et al. MISAGO 2: One year outcome after implantation of the Misago self-expanding nitinol stent in the superficial femoral and popliteal arteries of 744 patients. *J Endovasc Ther* 2012; 19: 774–84.
- Scheinert D, Grummt L, Piorkowski M, Sax J, et al. A novel self-expanding interwoven nitinol stent for complex femoropopliteal le-

- sions: 24-month results of the SUPERA SFA registry. *J Endovasc Ther* 2011; 18: 745–52.
- Matsamura JS, Yamanouchi D, Goldstein JA, et al. The United States Study for Evaluating Endovascular Treatments of Lesions in the Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal By using the Protégé EverFlex Nitinol Stent System II (DURABILITY II). *J Vasc Surg* 2013; 58: 73–83.
- Lichtenberg M, Stahlhoff W, Boese D. Superficial femoral TASC D Registry: Twelve-month effectiveness analysis of the Pulsar-18 SE nitinol stent in patients with critical limb ischemia. *J Cardiovasc Surg* 2013; 54: 433–9.
- Bosiers M, Deloose K, Callaert J, et al. 4-French-compatible endovascular material is safe and effective in the treatment of femoropopliteal occlusive disease: results of the 4-EVER Trial. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 746–56.
- Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwalder U, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008; 358: 689–99.
- Duda SH, Pusich B, Richter G, Landwehr P, Oliva VL, et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: sixmonth results. *Circulation* 2002; 106: 1505–9.
- Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, et al. Drugeluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 2006; 13: 701–10.
- Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, et al. on behalf of the Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: 12-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Intervent* 2011; 4: 495–504.
- Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, et al. on behalf of the Zilver PTX Single-Arm Study Investigators. Nitinolstents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther* 2011; 18: 613–23.
- Posa A, Nyloczas N, Hemetsberger R, et al. Optimization of drug-eluting balloon use for safety and efficacy: evaluation of the 2nd generation paclitaxel eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 395–403.
- Radke PW, Joner M, Joost, et al. Vascular effects of paclitaxel following drug-eluting balloon angioplasty in a porcine coronary model: the importance of excipients. *EuroIntervention* 2001; 7: 730–7.
- Briguori C, Virmani R, Kolodgie F, et al. From bench to bedside: initial experience with the PRIMUS drug-coated balloon catheter. *Minerva Cardioangiologica* 2012; 60: 507–15.
- Fanelli F, Cannavale A, Boatta E, et al. Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial. *J Endovasc Ther* 2012; 19: 571–80.
- Liistro F, Grotti S, Porto I, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA Randomized Trial (Drug Eluting Balloon in Peripheral Intervention for the Superficial Femoral Artery). *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 1295–302.
- Werk M, Albrecht T, Meyer D, et al. Paclitaxel – coated balloons reduce restenosis after femoropopliteal angioplasty. Evidence from the randomized PACIFIER Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 831–40.
- Scheinert D. LEVANT I Trial 6 months results. A comparison of the Moxy Drug coated balloon catheter vs standard PTA for femoropopliteal disease. *TCT Congress 2010*, Washington, DC, USA. www.tctmd.com (Zuletzt gesehen 19.3.2014).
- Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation* 2008; 118: 1358–65.
- Scheinert D. BIOLUX P-I First In Man Study. Clinical and angiographic results. *TCT Congress 2010*, Washington, DC, USA. www.tctmd.com (Zuletzt gesehen 19.3.2014)
- Lammer J, Bosiers M, Zeller T, et al. First clinical trial of nitinol selfexpanding everolimus eluting stent implantation for peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2011; 54: 394–401.
- Tepe G, Zeller T, Schnorr B, et al. High grade, non-flow-limiting dissections do not negatively impact long-term outcome after paclitaxel-coated balloon angioplasty: an additional analysis from the THUNDER study. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 792–800.
- Cioppa A, Stabile E, Popusoi G, et al. Combined treatment of heavy calcified femoro-popliteal lesions using directional atherectomy and a paclitaxel coated balloon: one-year single centre clinical results. *Cardiovasc Revasc Med* 2012; 13: 219–23.
- Sixt S, Carpio Cancino OG, Treszl A, et al. Drug-coated balloon angioplasty after directional atherectomy improves outcome in restenotic femoropopliteal arteries. *J Vasc Surg* 2013; 58: 682–6.
- Stabile E, Virga V, Salemme L, et al. Drug-eluting balloon for treatment of superficial femoral artery in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1739–42.
- Gandini R, Del Giudice C, Merolla S, et al. Treatment of chronic SFA in-stent occlusion with combined laser atherectomy and drug-eluting balloon angioplasty in patients with critical limb ischemia. A single center, prospective, randomized study. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 805–814.
- Diehm N, Schneider H. Cost-effectiveness analysis of paclitaxel-coated balloons for endovascular therapy of femoropopliteal arterial obstructions. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 819–25.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)