

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Drug-eluting Stents - Grundlagen Indikationen und klinische Ergebnisse

Vogt AM, Schöls W

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2003; 10

(7-8), 331-333

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Drug-eluting Stents – Grundlagen, Indikationen und klinische Ergebnisse

A. M. Vogt, W. Schöls

Kurzfassung: Die Wiederverengung eines Koronargefäßes nach zunächst erfolgreicher Ballondilatation (Restenose) ist ein häufiges, bislang unzureichend gelöstes Problem der interventionellen Kardiologie mit bedeutenden gesundheitsökonomischen Auswirkungen. Die sogenannten drug-eluting Stents (DES) stellen diesbezüglich ein erfolgversprechendes Therapiekonzept dar: Solche meist mit einer Polymermatrix überzogenen endovaskulären Prothesen setzen nach ihrer Implantation Substanzen frei, die bekannte Mechanismen der Restenoseentstehung – zelluläre Proliferation, Migration, Inflammation und Zellteilung – hemmen und somit einer Wiederverengung des Interventionsbereiches entgegenwirken. Mit Taxol und seinen Derivaten sowie mit dem Immunsuppressivum Rapamycin (Sirolimus) und Analoga stehen heute bereits zwei Substanzgruppen zur Auswahl, deren Nut-

zen hinsichtlich angiographischer Restenoserate und klinischem Verlauf für ausgewählte Indikationen im Rahmen kontrollierter klinischer Studien nachgewiesen werden konnte. Weitere, z. T. bereits laufende Studien werden zeigen, welcher Stellenwert dieser erfolgversprechenden neuen Technologie tatsächlich zukommt und ob die therapeutischen Vorteile der DES – angesichts limitierter finanzieller Ressourcen – ihren höheren Preis rechtfertigen.

Abstract: Drug-Eluting Stents – Basics, Indications and Clinical Results. The re-occlusion of coronary arteries following initially successful dilatation (restenosis) is a commonly observed, so far unresolved problem in current interventional cardiology with an enormous economical impact in times of limited finan-

cial resources. In this regard, drug-eluting stents (DES) represent a promising therapeutic tool: these polymer-matrix coated endovascular prostheses are designed to release compounds in order to inhibit mechanisms responsible for the development of restenosis, such as cellular migration, proliferation, inflammation and cell division. With taxol and its derivatives and the immunosuppressant drug rapamycin (sirolimus) and its related compounds there are two sets of drugs available which have been shown to successfully prevent restenosis both in angiographic and clinical terms. However, studies which are currently under way will have to show whether this – under certain conditions – highly effective therapeutic approach is suitable for other indications as well, and whether this clinical benefit justifies the substantial cost of DES. **J Kardiol 2003; 10: 331–3.**

■ Einleitung

Perkutane Koronarinterventionen (PCI) stellen eine effektive Behandlungsform der symptomatischen koronaren Herzkrankung dar. Mit unterschiedlichen Verfahren lassen sich hierbei bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten innerhalb kurzer Zeit beeindruckende Behandlungserfolge erzielen [1]. Mittel- und langfristig jedoch werden diese prozeduralen Erfolge durch die Entstehung von Restenosen im Interventionsbereich beeinträchtigt. Restenosen treten in Abhängigkeit von Stenoselokalisierung und -morphologie, der verwendeten Technik und individuellen Faktoren des Patienten (Alter, Risikofaktoren, Komorbidität) in etwa 30–50 % der Fälle auf. Besonders hoch ist die Restenoserate in kleinen Gefäßen, in degenerierten Venenbypassen, bei der Rekanalisation von Gefäßverschlüssen sowie bei Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer Niereninsuffizienz.

Angesichts der hohen Prävalenz der koronaren Herzkrankung in der Bevölkerung westlicher Industrienationen ist die Entwicklung therapeutischer Strategien, die der Restenoseentstehung entgegenwirken, nicht nur von klinischem, sondern auch von großem gesundheitsökonomischem Interesse [1].

■ Pathomechanismen der Restenoseentstehung

Während der vergangenen 10 Jahre befaßte sich eine Vielzahl wissenschaftlicher Untersuchungen mit den Mechanismen der Restenoseentstehung [2]. Derzeit wird von drei wesentlichen Faktoren ausgegangen, die in ihrem Zusammenspiel – in

individuell unterschiedlichem Ausprägungsgrad – zur Entstehung einer Restenose führen.

Mechanische Dehnung

Durch die Aufdehnung der Stenose kommt es nicht nur zu einer Dilatation des stenosierenden Atheroms, sondern auch zu einer Erweiterung der Gefäßwand. Da es sich hierbei um verformbares biologisches Material handelt, wird offensichtlich, daß die diesem Material eigenen Retraktionskräfte zu einer Wiederverengung des Interventionsbereiches führen können.

Verletzung des Endothels und der übrigen Gefäßschichten

Obwohl durch die Ballondilatation oft eine sofortige Beseitigung der Stenose erzielt wird, tritt durch die direkt vor Ort wirkenden mechanischen Kräfte eine Verletzung der inneren Gefäßschichten auf (endotheliale Denudierung). Hieraus resultiert u. a. eine Aktivierung glatter Gefäßmuskelzellen mit konsekutiver Proliferation und Migration dieser Zellen. Der Restenoseprozeß wird zusätzlich durch die gesteigerte Synthese extrazellulärer Matrix begünstigt.

Aktivierung des Gerinnungssystems

Durch die Endothelschädigung kommt es zusätzlich zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems mit Anlagerung von Thrombozyten im Interventionsbereich. Neben der Okklusion des Gefäßlumens durch den Thrombus selbst führt die Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus den Blutplättchen zu einer Potenzierung der Proliferation und Migration ortsansässiger Zellen der Gefäßwand.

Im Anschluß an die Entzündungsphase infolge der Denudierung entsteht im Rahmen der Wundheilung eine Neointima, die die Wunde verschließt. Häufig kommt es bei diesem Prozeß jedoch zu einer überschießenden Bildung neuen Gewebes – an dieser sind vor allem glatte Gefäßmuskelzellen be-

Aus der Abteilung Innere Medizin III (Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie und Pulmologie), Medizinische Universitätsklinik (Ludolf-Krehl-Klinik), Heidelberg
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Wolfgang Schöls, Medizinische Universitätsklinik (Ludolf-Krehl-Klinik), Abteilung Innere Medizin III (Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie und Pulmologie), Bergheimer Straße 58, D-69115 Heidelberg;
E-Mail: wolfgang_schoels@med.uni-heidelberg.de

teilt –, die eine Wiederverengung oder sogar einen kompletten Verschuß des Gefäßabschnittes bedingen kann.

■ Ansätze zu einer effektiven Prävention der Restenose

Aufgrund der Pathophysiologie der Restenoseentstehung ergeben sich therapeutische Ansätze zu deren Prävention. Dabei wird angestrebt, „Recoil“, Verletzung der Gefäßwand und Gerinnungsaktivierung sowie überschießende Re-Endothelialisierung zu minimieren. Da es sich bei der Restenoseentstehung um einen komplexen Vorgang handelt, erweist sich die gezielte Beeinflussung einzelner Faktoren als ineffektiv. Entsprechend gilt es, nicht einzelne Wachstumsfaktoren isoliert zu hemmen, sondern mit breit wirkenden Substanzen in zentrale zelluläre Prozesse – wie Migration, Proliferation, Zellteilung und Inflammation – einzugreifen [3].

■ Koronarstents zur Restenoseprävention

Die Einführung von Koronarstents führte zu einer deutlichen Steigerung der prozeduralen Erfolgsrate perkutaner Koronarinterventionen [4]. Da Stents effektiv das „Recoil“ nach Ballondilatation mindern, stellen sie bereits aufgrund ihrer mechanischen Eigenschaften eine effektive Maßnahme dar, um die Restenosewahrscheinlichkeit zu reduzieren. Mit der Einführung neuer Werkstoffe zur Beschichtung dieser meist aus einer Stahllegierung bestehenden Drahtgitter (z. B. mit Polymeren) zeichnet sich nun eine weitere richtungsweisende Entwicklung ab: Je nach Zusammensetzung sind Polymere nicht nur dazu geeignet, bestimmte Substanzen aufzunehmen, sondern auch zu speichern und unter definierten Bedingungen wieder an ihre Umgebung abzugeben [5, 6]. Diese Technologie gestattet es, Substanzen mit hemmenden Effekten auf Proliferation, Migration, Zellteilung und Inflammation in einer hohen Konzentration im Interventionsbereich zu applizieren, ohne deren schädigende Effekte auf andere Gewebe des Organismus in Kauf nehmen zu müssen.

■ Verhinderung der Restenose durch drug-eluting Stents (DES)

Wie erwähnt, zielen die therapeutischen Strategien auf eine Abschwächung des Entzündungsgeschehens sowie eine Hemmung der zellulären Proliferation und Migration ab. Neben immunsuppressiven Substanzen kommen hierbei vor allem zytotoxische und antiproliferative Wirkstoffe zum Einsatz, die z. T. bereits seit geraumer Zeit in der Therapie anderer Erkrankungen, vor allem im onkologisch-hämatologischen Bereich und in der Transplantationsimmunologie, Anwendung finden.

■ Taxol und verwandte Substanzen

Taxol und sein Derivat Paclitaxel werden bereits seit längerem zur Chemotherapie, z. B. von Ovarialtumoren, eingesetzt. Diese Substanzen schädigen direkt die zelluläre Architektur:

Durch Ausbildung abnorm stabiler Komplexe mit dem Zellgerüst (Wirkung auf das Protein Tubulin) verlieren die Mikrotubuli ihre nicht zu ersetzenden Funktionen bei Zellwanderung und Zellteilung. Durch Unterbinden der zellulären Replikation wirkt Paclitaxel auf sich teilende Zellen, ohne direkte zytotoxische Effekte auszuüben.

Mit Substanzen dieser Gruppe gelang im Rahmen der SCORE-Studie der „proof of concept“ [7] von DES: Es konnte gezeigt werden, daß ein mit einem Taxanderivat versehener Stent zu einer deutlichen Minderung der Restenose führt. Die im Rahmen dieser Studie eingesetzte Dosierung und die Applikationsweise (Manschetten aus substanzhaltigem Polymer) führten jedoch zu einer unzureichenden Re-Endothelialisierung und somit zu gesteigerten Stentthromboserraten sowie zum Verschuß von Seitenästen. Folglich schlug sich der nachgewiesene angiographische Nutzen im Hinblick auf die Restenoserate nicht in einem klinischen Vorteil nieder.

Nach Optimierung des Beschichtungsverfahrens („on-strut coating“ statt Ummantelung) und der Substanzdosierung konnte jedoch in nachfolgenden Untersuchungen (z. B. TAXUS) rasch belegt werden, daß eine durch DES verminderte Restenosierung auch zu einem günstigeren klinischen Verlauf (meist ausgedrückt in der Minderung der „major adverse cardiac events“, MACE) führen kann [8]. Mittlerweile konnte dieses Wirkprinzip an größeren Kollektiven bestätigt werden (ELUTES [9], ASPECT [10]). Die überraschenden Resultate der DELIVER-Studie belegen jedoch, daß neben Art und Dosierung einer Substanz auch deren Applikationsweise für den therapeutischen Erfolg von Bedeutung sein kann [11]. In der genannten Untersuchung ließen sich mit paclitaxelbeschichteten Stents ohne Polymer keine günstigen Ergebnisse erzielen.

■ Sirolimus und verwandte Substanzen

Sirolimus (Rapamycin), isoliert aus *Streptomyces hygroscopicus*, ist ein wirkungsvolles Immunsuppressivum mit anti-entzündlicher und antiproliferativer Wirkung, das bereits z. B. zur Behandlung der Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation Verwendung findet. Die antiproliferative Wirkung beruht auf einer Blockade des Zellzyklus: Sirolimus verhindert, daß die Zellen aus einer inaktiven Ruhephase (sog. G₀- oder G₁-Phase; G = Gap) in die zur Proliferation obligate S-Phase (S = Synthese) eintreten. Ein analoger Wirkmechanismus ist den ebenfalls in DES Verwendung findenden Substanzen Tacrolimus und Everolimus zu eigen. Auch für dieses Wirkprinzip liegen mittlerweile Daten aus großen Kollektiven vor, die eine eindruckliche Minderung der Restenoserate durch diese Immunsuppressiva belegen (First-In-Man [12, 13], RAVEL [14], SIRIUS [15], EVIDENT). Insbesondere von Tacrolimus ist zu hoffen, daß es spezifisch die Proliferation glatter Muskelzellen hemmt, ohne die Re-Endothelialisierung des Stents zu beeinträchtigen [3].

■ Actinomycin D und Batimastat

Actinomycin D ist ein aus dem Pilz *Streptomyces parvullus* gewonnenes Antibiotikum mit einer direkten zellschädigenden Wirkung, das bereits bei der Therapie bösartiger Ge-

schwülste eingesetzt wird. Diese Substanz bildet mit der Desoxyribonukleinsäure (DNS) der Zelle stabile Komplexe und verhindert sowohl das Ablesen der Basensequenzen bei der Biosynthese von Eiweißen als auch die für die Zellteilung obligate Replikation der Erbinformation. Durch die zytotoxische Wirkung während des gesamten Zellzyklus wirkt es sowohl auf ruhende als auch auf sich teilende Zellen. Trotz erfolgversprechender Ergebnisse *in vitro* wurde die ACTION-Studie [16], die einen Actinomycin-D-elutierenden Stent klinisch untersuchte, vorzeitig abgebrochen: Bereits bei der Interimsanalyse hatte sich abgezeichnet, daß sich die Restenoseraten beider Studienarme nicht unterschieden.

Ebenso wurde die BRILLIANT-II-Studie (Einsatz des Migrationsinhibitors Batimastat) vorzeitig beendet, nachdem in der Verum-Gruppe keine Minderung der Restenoserate zu beobachten war [6].

■ Schlußfolgerungen

Eine Vielzahl der verwendeten Ansätze zur Prävention einer Restenose nach Koronarintervention mittels DES zeigte vielversprechende Resultate. Bislang liegen die meisten Daten zu *De-novo*-Läsionen in nativen Koronararterien vor. Für diese Indikation kann in der Tat von einer Minderung der Restenoserate durch DES ausgegangen werden. Weitere Studien werden zeigen, ob sich die Schlußfolgerung auch auf andere Indikationen (In-Stent-Restenosen, langstreckige Läsionen, Läsionen in kleinen Gefäßen, degenerierte Venenbypässe etc.) übertragen läßt. Weiterhin ist zu klären, ob sich der positive Effekt über den bisher überblickten Zeitraum hinaus auch über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum an großen Patientenkollektiven verifizieren läßt.

Literatur

- Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines) – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 2001; 103: 3019–41.
- Casscells W. Migration of smooth muscle and endothelial cells. Critical events in restenosis. *Circulation* 1992; 86: 723–9.
- Grube E, Gerckens U, Muller R, Bullesfeld L. Drug eluting stents: initial experiences. *Z Kardiol* 2002; 91 (Suppl 3): 44–8.
- Ashby DT, Dargas G, Mehran R, Leon MB. Coronary artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56: 83–102.
- Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part I. *Circulation* 2002; 106: 2734–40.
- Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part II. *Circulation* 2002; 106: 2859–66.
- Kataoka T, Grube E, Honda Y, Morino Y, Hur SH, Bonneau HN, Colombo A, Di Mario C, Guagliumi G, Hauptmann KE, Pitney MR, Lansky AJ, Stertzer SH, Yock PG, Fitzgerald PJ. 7-hexanoyltaxol-eluting stent for prevention of neointimal growth: an intravascular ultrasound analysis from the Study to Compare REstenosis rate between QueST and QuadS-QP2 (SCORE). *Circulation* 2002; 106: 1788–93.
- Tanabe K, Serruys PW, Grube E, Smits PC, Selbach G, van der Giessen WJ, Staberock M, de Feyter P, Muller R, Regar E, Degertekin M, Ligthart JM, Disco C, Backx B, Russell ME. TAXUS III Trial: In-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107: 559–64.
- ELUTES: Presented at the PCR meeting, France, May 2002.
- Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Song JM, Han KH, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Weissman NJ, Fearnot NE, Park SW, Park SJ. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the ASian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). *Circulation* 2003; 107: 517–20.
- DELIVER: Presented at the ACC meeting, USA, March 2003.
- Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, Rensing BJ, Abizaid AS, Tanajura LF, Kozuma K, Van Langenhove G, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 2001; 104: 2007–11.
- Rensing BJ, Vos J, Smits PC, Foley DP, van den Brand MJ, van der Giessen WJ, de Feyter PJ, Serruys PW. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up. *Eur Heart J* 2001; 22: 2125–30.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–80.
- SIRIUS: Presented at the PCR meeting, France, May 2002.
- ACTION: Presented at the ESC meeting, Berlin, Germany, September 2002.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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