Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Drug-eluting-Stents - Entwicklung und Ausblick

Matiasek J, Gyöngyösi M, Glogar HD

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2006; 13 (3-4), 85-89

Homepage:
www.kup.at/kardiologie
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
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,–

Journal für
Kardiologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Kardiologie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/kardiologie

Drug-eluting-Stents – Entwicklung und Ausblick

J. Matiasek, M. Gyöngyösi, H. D. Glogar

Kurzfassung: Die Entwicklung medikamentfreisetzender Stents (Drug-eluting-Stents), die in Österreich seit 2002 auf dem Markt sind, brachte neuen Schwung in die interventionelle Kardiologie. Antiproliferative und antiinflammatorische Substanzen wurden in klinischen Studien erprobt, wobei klinische Restenoseraten von unter 5 % nachgewiesen werden konnten. Sowohl der Cypher®-Stent mit seiner Sirolimusbeschichtung (Rapamycin) als auch der Taxus™-Stent (Paclitaxel) konnten bei einer Vielzahl von Studienpatienten hervorragende Ergebnisse liefern, was in den RAVEL- und SIRIUS-Studien bzw. den TAXUS-Programmen gezeigt wurde. Des weiteren wurden beide Stentsysteme miteinander verglichen (SIRTAX, REALITY). Zur Zeit werden weitere Beschichtungen, wie Dexamethason, Estradiol oder auch Paclitaxel-Derivate, klinisch evaluiert. Die Indikation für DES bei bestimmten Krankheitsbildern, wie Diabetes mellitus, akuter Myokardinfarkt oder Bifurkationsläsionen, ist derzeit noch nicht ausreichend begründet.

Die Kosteneffektivität der DES wird genauestens untersucht (GERSHWIN-, BASKET-Studie), wobei Langzeitergebnisse aufgrund der erst seit drei Jahren bestehenden Marktreife zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht verfügbar sind.

Abstract: Drug-eluting Stents – Development. The development of drug-eluting stents (DES), in Austria since 2002 onto the market, resulted in a revolution in interventional cardiology. Antiproliferative and antiinflammatory substances had been clinically tested and showed clinical restenotic-rates of < 5 %. Both, Cypher®-stent with its sirolimus coating (rapamycin) and Taxus™-stent (paclitaxel) showed very good results in more than thousand patients, shown in the RAVEL- and SIRIUS-trials, as well as in the TAXUS™-studies. Both stent-systems were compared in the SIRTAX- and REALITY-trial. Further coating-substances, like dexamethason, estradiol or paclitaxel-derivates are presently clinically tested. The indication for DES in some clinical situations, like diabetes mellitus, acute myocardial infarction or bifurcation-lesions, is still not clear.

The cost-effectiveness of DES was evaluated in the GERSHWIN- or BASKET-trial, but a final conclusion about the cost-effectivity of the DES is still missing, according to the relatively short follow-up time of the DES. **J Kardiol 2006; 13: 85–9.**

■ Einleitung

Seit Anfang der 1990er Jahre stellt die Implantation intrakoronarer Stents ein wachsendes Gebiet der interventionellen Kardiologie dar. Die ständigen technischen Fortschritte, die Entwicklung neuer Stentbauarten, der Wechsel in der Zusammenstellung der Materialien und die Modifikationen der Oberflächenstrukturen der Stents führten zu fabelhaften Ergebnissen der invasiven Therapie der koronaren Herzerkrankung. Durch die langsame Abgabe der Wirkstoffe wird die unkontrollierte Zellvermehrung und somit die Wiederverengung des Gefäßes verhindert und der freie Fluß von Blut und Sauerstoff zum Herzen hin gesichert.

Durch die Entwicklung medikamentfreisetzender Stents (Drug-eluting-Stents, DES), in Österreich seit dem Jahr 2002 auf dem Markt, wurde neuer Schwung in die interventionelle Kardiologie gebracht. Das zentrale Interesse der interventionellen Kardiologie ist seit der Präsentation der RAVEL-Studie auf dem Kongreß der „Europäischen Gesellschaft für Kardiologie“ (ESC) im September 2001 in Stockholm auf die DES gerichtet. Diese DES sind mit Wirkstoffen beschichtet, die gezielt das Zellwachstum hemmen, ohne dabei die Regeneration der Gefäßwand zu behindern. Sowohl antiproliferative als auch antiinflammatorische Substanzen, wie Sirolimus, Paclitaxel, ABT-578, Tacrolimus, Everolimus, aber auch Dexamethason, Actinomycin-D, Methotrexat und Vincristin wurden erprobt. Die bereits jetzt schon sehr zahlreich vorliegenden DES-Studien weisen Restenoseraten von unter 5 % auf, wodurch CE- bzw. FDA-zertifizierte DES nach und nach die klassischen Bare-metal-Stents (BMS) ersetzen. Als etabliert geltende DES sind zur Zeit der Cypher®-Stent (Sirolimus), die Stents der Taxus™-Gruppe (Paclitaxel), der Dexamethason-Stent und der Endeavor-Stent (ABT-578).

Aus der Universitätsklinik Innere Medizin II, Abteilung Kardiologie, AKH Wien
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Helmut Dietmar Glogar, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung Kardiologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: dietmar.glogar@univie.ac.at

■ Sirolimus

Durch den Cypher®-Stent konnten im Kampf gegen eine der größten Herausforderungen in der Behandlung von Herzkrankheiten, der Restenose, hervorragende Ergebnisse erzielt werden, wobei seine Polymerbeschichtung über 30–45 Tage das Medikament Sirolimus (Rapamycin, ein zytostatisches makrozyklisches Lakton mit sowohl antiinflammatorischen als auch antiproliferativen Eigenschaften) in die Gefäßwand abgibt, um Narbenbildung und damit den wichtigsten Trigger der Restenose zu vermeiden. Der von der Cordis Corporation (Johnson & Johnson) entwickelte und hergestellte Cypher®-Stent ist derzeit in 81 Ländern erhältlich, wobei er in Europa im April 2002 die CE- und in den USA im Mai 2003 die FDA-Zertifizierung erhalten hat. Er wurde bisher weltweit bereits in der Behandlung von über einer Million Patienten eingesetzt. Daten zum Cypher®-Stent zeigen im Vergleich zu konventionellen, nur metallischen Stents eine anhaltend reduzierte Häufigkeit der erneuten Blockierung mit einer 94%igen Chance, daß Patienten eine erneute Behandlung vermeiden können, was bisher bereits in mehr als 40 klinischen Studien, die weltweit durchgeführt wurden oder noch durchgeführt werden, bestätigt wurde [1].

Die erste größere Untersuchungsserie mit dem Cypher®-Stent, die First-In-Men- (FIM-) Studie mit 45 eingeschlossenen Patienten, wurde im Jahr 2001 von Serruys und Sousa vorgestellt. Durch Follow-up-Untersuchungen nach vier Jahren konnten die Ergebnisse früherer Auswertungen bestätigt werden, wobei es nur bei einem von 30 evaluierbaren Patienten zu einem Myokardinfarkt (Q-Wave-MI außerhalb der Zielläsion) kam und ein Patient verstorben war. Eine Reintervention am Zielgefäß war bei 3 Patienten erforderlich (1 Bypass, 2 PCI). Nach 4 Jahren betrug die ereignisfreie Überlebensrate 87,2 %. Der Anteil der Patienten ohne TLR (target lesion revascularisation) lag nach 4 Jahren bei 97,2 %. Trotz der kleinen Patientenzahl und dem Fehlen einer Kontrollgruppe ist diese Studie als „Wegweiser“ von großer Bedeutung. Abgesehen von einer niedrigen klinischen Ereignisrate konnte die FIM-Bare-Cypher-Stent-Studie auch zeigen, daß die Suppression

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

der neointimalen Hyperplasie im Langzeitverlauf bestehen bleibt. Weiters konnte durch die 4-Jahres-Daten bestätigt werden, daß es nicht zu unvorhersehbaren Spätkomplikationen, wie Spätthrombosen, kommt [2].

RAVEL war die erste randomisierte Vergleichsstudie zwischen dem Cypher®-Stent und dem reinen Metallstent. Rund die Hälfte der 238 eingeschlossenen Patienten präsentierte sich klinisch mit einer instabilen Angina pectoris. Restenosen wurden nach 6 Monaten in der Kontrollgruppe bei 26 % der Patienten festgestellt, in der Cypher®-Stent-Gruppe bei keinem einzigen Patienten. Auch klinische Ereignisse konnten durch den Cypher®-Stent weitgehend verhindert werden. Der Anteil der Patienten, die keinen schwerwiegenden kardialen Zwischenfall (major adverse cardiac event, MACE) erlitten, lag bei 94,2 %, verglichen mit 81,4 % in der Kontrollgruppe. Die 3-Jahres-Daten bestätigen die Überlegenheit des Cypher®-Stents, wobei 85 % der Patienten ohne MACE überlebt hatten, während dies in der Kontrollgruppe nur bei 77,1 % der Fall war. Der Vorteil des Cypher®-Stents war erwartungsgemäß auf ein verringertes Risiko für Reinterventionen zurückzuführen. In der Kontrollgruppe wurde bei 13,6 % der Patienten eine TLR durchgeführt, in der Cypher®-Stent-Gruppe nur bei 2,5 %. In der DES-Gruppe konnte nach 3 Jahren ein TLR-freies Überleben von 95 % erzielt werden und damit ein signifikanter Vorteil gegenüber dem unbeschichteten Stent (85,6 %) [3]. Trotz der hervorragenden Ergebnisse des über 50.000mal implantierten Cypher®-Stents wurde 2004 eine FDA-Warnung mit dem Hinweis einer Spätthrombose als mögliche Folge dieses DES veröffentlicht. Nachweislich trat dies allerdings in weniger als 1 ‰ der implantierten Stents auf, was verdeutlicht, unter welcher genauen Kontrolle diese Stentsysteme stehen.

■ Paclitaxel

Paclitaxel stabilisiert Mikrotubuli und verhindert die Zellteilung während der M-Phase des Zellzyklus. In niedriger Dosierung führt die Substanz zu zytostatischen Effekten, in höherer Dosierung zu zytotoxischen Auswirkungen. Paclitaxel kann über zwei Varianten der Gefäßwand zugeführt werden: zum einen durch Polymerbeschichtung des Stents, die zur Freisetzung an der Gefäßwand innerhalb von 30–45 Tagen führt (TAXUS™-Programme), zum anderen durch nichtpolymerbasierte Beschichtung des Stents, wodurch eine schnellere Paclitaxel-Abgabe möglich ist.

Die TAXUS-I-Studie der Firma Boston Scientific war eine prospektive, doppelblinde, randomisierte 3-Center-Studie, in deren Rahmen 61 Patienten mit *De-novo*- oder Restenoseläsionen paclitaxelbeschichtete (NIR) Stents oder BMS erhielten. Sowohl nach 6 Monaten als auch nach einem Jahr zeigte sich in der Kontrollgruppe eine Restenoserate von 10 % im Vergleich zu 0 % in der Paclitaxel-Gruppe [4]. In der TAXUS-II-Studie wurden 536 Patienten randomisiert und erhielten unbeschichtete Taxus™-Slow-Release- oder Taxus™-Moderate-Release-Stents. Es zeigte sich auch hier eine signifikante Reduktion sowohl der klinischen als auch der angiographischen Restenoserate bei Patienten nach Erhalt eines Taxus™-Stents [5]. Im Rahmen der TAXUS-IV-Studie wurden 1314 Patienten in eine BMS- oder Paclitaxel-Gruppe randomisiert. TRV und die angiographische Restenoserate waren in der Taxus™-Gruppe signifikant geringer [6]. TAXUS V (n = 1172) untersucht eine Patientenpopulation mit komplexen *De-novo*-Läsionen, einschließlich Patienten mit langen Stenosen (10–46 mm) in kleinen oder großen Gefäßen (2,25–4,0 mm), die einen oder mehrere sich überlappende Stents benötigen. Die MACE-Rate betrug nach 9 Monaten 15,0 % in der Taxus™-Gruppe im Vergleich zu 21,2 % in der Kontrollgruppe mit herkömmlichen BMS. Die Abnahme der MACE-Rate resultierte dabei hauptsächlich aus der niedrigeren TLR-Rate der Taxus™-Gruppe. In die TAXUS-VI-Studie wurden 448 Patienten mit komplexer koronarer Herzkrankheit eingeschlossen, in deren Fall eine längere Läsion behandelt werden mußte. Nach bis zu zwei Jahren belief sich die TLR-Rate in der mit einem Taxus™-Stent behandelten Gruppe auf 9,7 % im Vergleich zu 21 % in der Kontrollgruppe.

■ Cypher®- und Taxus™-Stents im Vergleich

Beide Stents zeigen exzellente Kurzzeitergebnisse, jedoch kamen große Studien zu dem Schluß, daß der Cypher®-Stent eine geringere Rate an spätem Lumenverlust aufweist. Die SIRIUS- und die NEW-SIRIUS-Studie (European-Sirius/Canadian-Sirius) zeigten im Vergleich zu TAXUS-IV einen wesentlich geringeren späten Lumenverlust (0,17 mm bzw. 0,18 mm vs. 0,39 mm). Außerdem konnte ein signifikant höherer Anteil an neointimaler Hyperplasie in der Taxus™-Gruppe nach acht Monaten nachgewiesen werden (0,96 vs. 0,38 mm^3/Stent mm) [7]. Die durchschnittliche Senkung an notwendiger TLR betrug in der Taxus™-Gruppe 58 %, beim Cypher®-Stent 83 %, wobei auch die MACE-Rate nach 12 Monaten mit 8 % in der NEW-SIRIUS-Studie deutlich unter den Werten von TAXUS-IV (10,6 %) lag.

Bei der SIRTAX-Studie handelt es sich um eine randomisierte, einfach verblindete Studie mit 1012 Patienten. Es wurde der Cypher®- mit dem Taxus™-Stent bei Patienten mit komplexen Läsionen (akutes Koronarsyndrom, totale Gefäßverschlüsse, Läsionen in Bypässen oder im Hauptstamm) verglichen. Auch diese Studie zeigte eine Überlegenheit des Sirolimus-Stents. Sowohl in den Parametern „late lumen loss", Restenoserate und binärer Revaskularisierung als auch im Hinblick auf die TLR (4,8 % vs. 8,3 %, p = 0,025) sowie die MACE-Rate (6,2 % vs. 10,8 %, p = 0,009) erwies sich der Sirolimus-Stent als signifikant besser [8].

An der ISAR-DESIRE-Studie des Deutschen Herzzentrums München und des Klinikums rechts der Isar nahmen 300 Patienten teil, wobei sie auf sirolimusfreisetzenden (Cypher®-) Stent, paclitaxelfreisetzenden (Taxus™-) Stent oder Ballonangioplastie randomisiert wurden. Während 44,6 % der Patienten im Ballonangioplastie-Arm nach 6 Monaten eine Restenose im betroffenen Gefäß zeigten, lag die Rate der Wiederverengung bei Patienten im Sirolimus-Arm bei 14,3 % und im Paclitaxel-Arm bei 21,7 %. Im Gegensatz zu 19 % im Paclitaxel-Arm und 33 % im Ballonangioplastie-Arm fiel zudem die TLR mit 8 % im Sirolimus-Arm signifikant niedriger aus [9].

Weniger deutlich waren die Unterschiede zwischen beiden Stents in der mit 1353 KHK-Patienten weitaus repräsentativeren REALITY-Studie. Trotz eines deutlich besseren angio-

graphischen Ergebnisses der Cypher®-Stents bezüglich des späten Lumenverlusts konnte in bezug auf die klinischen Ereignisse (MACE-Rate) kein Unterschied festgestellt werden. Die Daten wurden auf dem ACC- (American College of Cardiology-) Kongreß 2005 unter großem Interesse präsentiert und in verschiedene Richtungen interpretiert. Eindeutige Vorteile einer der beiden Stent-Plattformen konnten bis zum jetzigen Zeitpunkt vor allem, was die klinische Performance betrifft, nicht festgestellt werden.

■ DES derzeit in klinischen Studien

DES-Systeme der „LIMUS"-Gruppe

Der Wirkstoff ABT-578 (Medtronic) ist ein synthetisches Rapamycin-Analogon, ein Sirolimus-Derivat, welches speziell zur Inhibierung glatter Muskelzellen durch Blockade des Zellzyklusregulatorproteins mTOR entwickelt wurde, wodurch dieser Substanz günstige Eigenschaften bei koronarer stentbasierter Applikation zur Inhibierung reaktiver neointimaler Proliferationen zugesprochen wurden. Es erfolgte die Entwicklung des ABT-578 freisetzenden Endeavor-Stents (auf Basis eines DRIVER-Stents; Cobalt-Chrom Alloy, beschichtet mit einem Phosphoryl-Cholin-Polymer plus ABT-578), der im ENDEAVOR-Studienprogramm (basierend auf präklinischen Ergebnissen im Schweinemodell, in dem starke Auswirkungen auf das Wachstum glatter Muskelzellen und die Inhibierung der Bildung einer intimalen Hyperplasie bei einer Dosierung von 10 mg/mm Stent), welches drei randomisierte Studien erfaßt, klinisch evaluiert wurde. ENDEAVOR I ist die FIM-Studie mit 100 Patienten mit *De-novo*-Läsionen. Obwohl sich mit 0,61 mm ein höherer später Lumenverlust im Stent nach 12 Monaten als erwartet zeigte, blieb die MACE-Rate mit 2 % sehr gering [10]. ENDEAVOR II, eine randomisierte Doppelblindstudie mit 1197 Patienten, verglich den ABT-578 DES mit einem BMS. Es zeigte sich auch in dieser Studie ein exzellenter klinischer Outcome (TLR 4,6 % vs. 12,1 % in der Kontrollgruppe), aber interessanterweise ein, im Vergleich zu Cypher®- und Taxus™-Stent, hoher später Lumenverlust im Stent von 0,62 mm. 436 Patienten wurden in ENDEAVOR III eingeschlossen, wobei hier eine Randomisierung von 3:1 gegen Cypher®-Stent durchgeführt wurde. Hier zeigte sich eine TLR-Rate von 6,3 % (vs. 3,5 % bei Cypher®) und eine MACE-Rate von 7,6 % (vs. 7,1 %) (nicht signifikant).

Everolimus, ebenfalls ein Sirolimus-Derivat, zeichnet sich durch seine besseren pharmakokinetischen Wirkungen und mehr Stabilität, im Vergleich zu seiner Muttersubstanz Sirolimus, aus [11]. In den FUTURE-I- (n = 42) und -II- (n = 64) Studien wurden erste klinische Daten des CHAMPION-Stents (Guidant) präsentiert, die MACE-Raten von 7,7 % bzw. 4,8 % und einen späten Lumenverlust im Stent von 0,15 mm zeigten [12, 13]. An zukünftigen Studien wird FUTURE III den Vergleich mit BMS liefern und FUTURE IV mit einem bereits FDA-zertifizierten DES.

Mit dem Derivat Tacrolimus werden der Janus- und der Jomed-Stent beschichtet, wobei der Jomed-Stent (nichtpolymerbasierende Nanoporous-Beschichtung) aufgrund schlechter Ergebnisse bereits vom Markt zurückgezogen wurde. Der Janus-Stent, ein nichtpolymerbasierender DES der Firma Biotronik, befindet sich derzeit in klinischer Erprobung, wobei zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine Langzeitergebnisse vorliegen.

Ein neuartiges Selbstbeschichtungssystem der Firma Translumina wird derzeit ebenfalls in klinischen Studien evaluiert, wobei hier bisher mehrere 100 Patienten inkludiert wurden. Der Vorteil dieses Systems soll darin liegen, daß die Beschichtungssubstanz (wie zum Beispiel Rapamycin) und deren Dosis entsprechend dem klinischen Status des Patienten (z. B. instabile oder stabile Angina pectoris) oder anderen Erfordernissen (z. B. Diabetes mellitus, verschiedene Läsionseigenschaften) angepaßt, gewählt werden können. Ein weiterer positiver Effekt ist, daß nach Abgabe der Beschichtungssubstanz ein BMS (nichtpolymerbeschichtet) zurückbleibt und damit die Gefahr einer Spätthrombose geringer ist als bei den derzeit gängigen DES-Systemen.

Paclitaxel-Derivat-DES-Systeme

Der CONOR-Stent (Biotronik), ein nichtpolymerbasierender Stent, hat ein eigenes Stent-Design, das es ermöglicht, Medikamente und Polymer in verschiedenen Schichtdicken zu plazieren, wodurch eine fraktionierte Freisetzung der aktiven Substanz möglich ist. Dadurch kann die Beschichtungssubstanz gegen die Gefäßwand, in das Lumen oder in beide Richtungen freigesetzt werden. In der PISCES-Studie werden sechs verschiedene Formationen mit unterschiedlichen Paclitaxel-Dosierungen, die über verschieden lange Zeit freigesetzt werden, getestet. Die beste MACE-Rate nach 30 Tagen von 4,2 % wurde mit den Formationen 10 mg/30 Tage und 30 mg/30 Tage erzielt [14].

DES-Systeme der Firmen AMG und OCCAM, die einen polymerbeschichteten Stent als Basis besitzen, starten derzeit erste klinische Studien in Europa.

Dexamethason als Beschichtungssubstanz eines polymerbeschichteten (BiodivYsio Matrix Lo) Stents wurde im Rahmen der STRIDE-Studie (FIM) bei 71 Patienten mit *De-novo*-Eingefäßerkrankungen im Jahr 2003 klinisch evaluiert. Die MACE-Rate nach 6 Monaten betrug 3,3 % [15].

Ebenfalls auf Basis eines polymerbeschichteten BiodivYsio-Stents wurde 17-beta-Estradiol als Beschichtungssubstanz im Rahmen einer FIM-Studie (EASTER) klinisch getestet. 30 Patienten mit *De-novo*-Läsionen zeigten im Rahmen einer 6-Monats-FUP-Untersuchung sehr gute Ergebnisse. Lediglich ein Patient mußte sich einer TVR unterziehen [16].

■ Stellenwert von DES bei Patienten mit Diabetes mellitus

Ein wesentlicher Risikofaktor für eine Restenose nach Stentimplantation ist Diabetes mellitus (DM) [17]. Eine signifikante Senkung der TVR-Rate konnte bei DM-Patienten sowohl in der SIRIUS-Studie (Cypher®) (von 25 % auf 10,3 %), als auch bei TAXUS IV (von 17,2 % auf 7,7 %) festgestellt werden. Trotzdem bleibt auch bei Einsatz von DES das Problem der Progression von Koronarstenosen bestehen, das als

Ursache in nahezu 60 % der erneut erforderlichen Koronarinterventionen bei Diabetikern festgestellt werden konnte [18].

■ Derzeit ungeklärte Fragen bezüglich DES

DES im akuten Myokardinfarkt?

Ein akuter Myokardinfarkt galt bisher bei den meisten DES-Studien als Ausschlußkriterium, weil der Verdacht einer verzögerten Endothelheilung durch den Einsatz von DES zusammen mit dem prothrombotischen Geschehen, das im Rahmen eines akuten Infarktes im Gange ist, das Risiko einer akuten oder subakuten Stentthrombose erhöht. Im RESEARCH-Registry wurde 214 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) ein Stent implantiert, 120 ein BMS, 94 ein Cypher®-Stent, wobei kein Anstieg an Stentthrombosen in der DES-Gruppe festgestellt werden konnte. Eine geringere MACE-Rate (8,5 % vs. 15,8 %) nach 9 Monaten im Vergleich zu den BMS wurde ebenfalls gezeigt [19]. Ähnliche Ergebnisse lieferten die Resultate aus dem STENT-Registry. In diesem Fall wurden 412 Patienten mit STEMI untersucht, von denen 137 einen DES erhielten und 203 einen BMS, wobei hier nach drei Monaten keine Stentthrombose in der DES-Gruppe diagnostiziert werden konnte [20]. Derzeit laufen zwei weitere Studien zu diesem Thema, TYPHOON und HORIZONS-AMI. Eine generelle Verwendung des DES-Stents vor allem bei thrombotischen Läsionen im Rahmen des Infarktes ist nicht zu empfehlen.

DES bei Bifurkationsläsionen?

Eine Bifurkationsläsion ist definiert als eine mehr als 50%ige Stenose, die sowohl einen Hauptast als auch den Beginn eines Seitenastes, inklusive Ostium, betrifft. Trotz der gewaltigen Fortschritte der interventionellen Kardiologie löst die Behandlung einer derartigen Läsion nach wie vor eine höhere Komplikationsrate, einschließlich des Verschlusses eines Astes und Gefahr einer Instent-Restenose aus. Durch die Entwicklung und Implementierung neuer Stenttechniken, wie „crushing", „kissing stenting", T-Stenting und Y-Stenting, konnte in Kombination mit DES eine deutliche Erfolgsverbesserung bei der Behandlung von Patienten mit Bifurkationsläsionen erzielt werden, wobei das Einsetzen der DES in Bifurkationsläsionen noch nicht eindeutig indiziert ist [21–23].

■ Kosteneffektivität von DES

Die GERSHWIN-Studie zeigte einen Vergleich zwischen Cypher®-Stent und BMS an 897 Patienten zwischen 2003 und 2005. Die initialen Krankenhauskosten waren bei Patienten mit DES wesentlich höher als bei Implantation eines BMS (5889 EUR vs. 3791 EUR). Die Folgekosten in den ersten 6 Monaten waren hingegen in der DES-Gruppe wesentlich geringer, wodurch sich die krankheitsbezogenen Kosten über das erste halbe Jahr nicht signifikant unterschieden (10.037 EUR vs. 9582 EUR) [25]. Demzufolge zeigte sich zwar eine klinisch deutliche Überlegenheit der DES, es kam jedoch zu keinen wesentlich höheren Gesamtkosten.

Ein anderes Ergebnis erbrachte die BASKET-Studie der Universitätsklinik Basel, die 826 Patienten mit dem primären Endpunkt der Kosteneffizienz nach 6 Monaten einschloß. Die Ergebnisse zeigten allerdings, daß DES (10.544 EUR) im Vergleich zu BMS (9639 EUR) keine bessere Kosteneffektivität brachten, da die medikamentenbeschichteten Stents kostenintensiver waren und keine Reduktion der Folgekosten (nach 6 Monaten) eintrat. Die Studiengruppe kam zum Schluß, daß der Kostenvorteil durch DES auf längere Sicht einigen Hochrisikopatientengruppen vorbehalten bleibt [25].

Eine tatsächliche Kostenreduktion durch DES wird sich erst durch den Ersatz koronarer Bypassoperationen vollziehen lassen [26–29]. Im ARTS-II-Register zeigte sich, daß die Ergebnisse nach Implantation eines Cypher®-Stents mit denen nach Bypassoperation vergleichbar sind [30]. Sowohl die FREEDOM-Studie (Cypher®-Stent vs. CABG) als auch die SYNTAX-Studie (Taxus™-Stent vs. CABG) bei Hauptstammstenosen und/oder Mehrgefäßerkrankung sollen diesbezüglich neue Daten liefern.

Literatur:

1. http://www.cordis.com

2. Rensing BJ, Vos J, Smits PC, Foley DP, Van den Brand MJ, Van der Giessen WJ, De Feijter 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.

3. 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; RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346: 1773–80.

4. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U, Russell ME. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de-novo coronary lesions. Circulation 2003; 107: 38–42.

5. Waugh J, Wagstaff AJ. The paclitaxel (TAXUS)-eluting stent: a review of its use in the management of de novo coronary artery lesions. Am J Cardiovasc Drugs 2004; 4: 257–68.

6. Halkin A, Mehran R, Casey CW, Gordon P, Matthews R, Wilson BH, Leon MB, Russell ME, Ellis SG, Stone GW. Impact of moderate renal insufficiency on restenosis and adverse clinical events after paclitaxel-eluting and bare metal stent implantation: Results from the TAXUS-IV Trial. Am Heart J 2005; 150: 1163–70.

7. Feres F, Daher V, Abizaid A. Cypher versus Taxus Stent in very complex coronary lesions. A volumetric analysis of in-stent intimal hyperplasia. J Am Coll Cardiol 2005; 45 (3 Suppl A): 75A.

8. Silber S. Cypher versus Taxus: are there differences? J Interv Cardiol 2005; 18: 441–6.

9. Kastrati A, Mehilli J, Von Beckerath N, Dibra A, Hausleiter J, Pache J, Schuhlen H, Schmitt C, Dirschinger J, Schomig A; ISAR-DESIRE Study Investigators. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. J Am Med Assoc 2005; 12: 165–71.

10. Buellesfeld L, Grube E. ABT-578-eluting stents. The promising successor of sirolimus- and paclitaxel-eluting stent concepts? Herz 2004; 29: 167–70.

11. Formica RN Jr, Lorber KM, Friedman AL. The evolving experience using everolimus in clinical transplantation. Transplant Proc 2004; 36 (2 Suppl): 495–9.

12. Costa RA, Lansky AJ, Mintz GS. Angiographic results of the first human experience with everolimus-eluting stents for the treatment of coronary lesions (the FUTURE I trial). Am J Cardiol 2005; 95: 113–6.

13. Storger H, Grube E, Hofmann M, Schwarz F, Haase J. Clinical experiences using everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease. J Interv Cardiol 2004; 17: 387–90.

14. Serruys PW, Sianos G, Abizaid A, Aoki J, Den Heijer P, Bonnier H, Smits P, McClean D, Verheye S, Belardi J, Condado J, Pieper M, Gambone L, Bressers M, Symons J, Sousa E, Litvack F. The effect of variable dose and release kinetics on neointimal hyperplasia using a novel paclitaxel-eluting stent platform: the Paclitaxel In-Stent Controlled Elution Study (PISCES). J Am Coll Cardiol 2005; 46: 253–60.

15. Liu X, Huang Y, Hanet C, Vandormael M, Legrand V, Dens J, Vandenbossche JL, Missault L, Vrints C, De Scheerder I. Study of antirestenosis with the BiodivYsio dexamethasone-eluting stent (STRIDE): a first-in-human multicenter pilot trial. Catheter Cardiovasc Interv 2003; 60: 172–8.

16. Abziaid A, Albertal M, Costa MA, Abizaid AS, Staico R, Feres F, Mattos LA, Sousa AG, Moses J, Kipshidize N, Roubin GS, Mehran R, New G, Leon MB, Sousa JE. First human experience with the 17-beta-estradiol-eluting stent: the Estrogen And Stents To Eliminate Restenosis (EASTER) trial. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1118–21.

17. West NE, Ruygrok PN, Disco CM, Webster MW, Lindeboom WK, O'Neill WW, Mercado NF, Serruys PW. Clinical and angiographic redictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. Circulation 2004; 109: 867–73.

18. Loutfi M, Mulvihill NT, Boccalatte M, Farah B, Fajadet J, Marco J. Impact of restenosis and disease progression on clinical outcome after multivessel stenting in diabetic patients. Catheter Cardiovasc Interv 2003; 58: 451–4.

19. Lemos PA, Serruys PW, Van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoye A, Degertekin M, Tanabe K, Daemen J, Liu TK, McFadden E, Sianos G, Hofma SH, Smits PC, Van der Giessen WJ, De Feyter PJ. Unrestricted uti-

lization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. Circulation 2004; 109: 190–5.

20. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, Tsagalou E, Iakovou I, Montorfano M, Airoldi F, Michev I, Sangiorgi MG, Carlino M, Vitrella G, Colombo A. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. Circulation 2005; 111: 791–5.

21. Nakamura S, Muthusamy TS, Bae JH, Cahyadi YH, Udayachalerm W, Tresukosol D. Impact of sirolimus-eluting stents on the 1-year outcome of patients with bifurcation lesions: multicenter registry in Asia. Am J Cardiol 2004; 94 (Suppl 6): 109E.

22. Gwon HC, Hong MK, Jang JC. The early results of TAXUS kissing stenting in the bifurcation lesion. Am J Cardiol 2004; 94 (Suppl 6): 110E–111E.

23. Wong CB, Hardin S. A novel technique for coronary bifurcation lesions: cutting ballons, drug-eluting stents and the kissing technique. J Invasive Cardiol 2005; 17: 108–10.

24. Willich S, Brüggenjürgen B, McBride D, Bode C, Hamm CW, Kuck KHI. Drug-eluting versus conventional stents. Dtsch Arztebl 2005; 102: 3180–5.

25. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, Bernheim A, Zutter A, Zellweger M, Grize L, Pfisterer ME. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third generation bare-metal stent in a real world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). Lancet 2005; 366: 921–9.

26. Griffiths H, Bakhai A, West D, Petrou M, De Souza T, Moat N, Pepper J, Di Mario C. Feasibility and cost of treatment with drug eluting stents of surgical candidates with multi-vessel coronary disease. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26: 528–34.

27. Poyen V, Silvestri M, Labrunie P, Valeix B. Indications of coronary angioplasty and stenting in 2003: what is left to surgery? J Cardiovasc Surg (Torino) 2003; 44: 307–12.

28. Ferreira AC, Peter AA, Salerno TA. Clinical impact of drug-eluting stents in changing referral practices for coronary surgical revascularization in a tertiary care center. Ann Thorac Surg 2003; 75: 485–9.

29. Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention. Lancet 2003; 361: 247–9.

30. Serruys PW, Lemos PA, Van Hout BA. Sirolimus eluting stent implantation for patients with multivessel disease: rationale for the Arterial Revascularization Therapies Study part II (ARTS II). Heart 2004; 90: 995–8.

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**