Erwiesene Wirksamkeit und Sicherheit

Neue Stent-Technologien

Die neueste Generation von Stents hat nicht nur die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation stark vermindert, sondern auch die Wahrscheinlichkeit einer späten Stentthrombose gesenkt. Durch die verbesserte Sicherheit sind diese Stents in praktisch allen klinischen Situationen anwendbar, und die antithrombotische Therapie ist einfacher geworden.

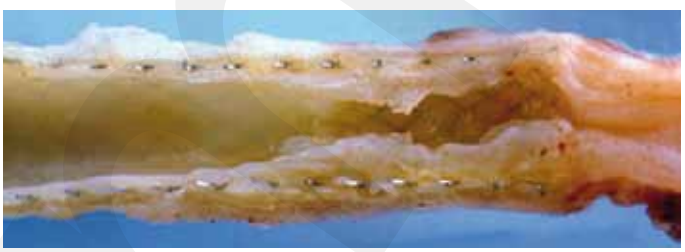
La dernière génération de stents a non seulement considérablement réduit la nécessité d'une re-revascularisation, mais elle a aussi réduit la probabilité de thrombose de stent tardive. Par l'amélioration de la sécurité, le traitement par ces stents est applicable dans la quasi-totalité des situations cliniques, et la thérapie antithrombotique est devenue plus facile.

Prof. Dr. med. Franz Eberli
Zürich

Im Jahr 1977 hat Andreas Grüntzig als Erster eine Ballondilatation durchgeführt. Zehn Jahre später, 1987, wurde von Ulrich Sigwart das erste koronare Stenting durchgeführt (1). Die Stents wurden eingeführt, um die Dissektion, welche mit der Ballondilatation einherging, abzudecken und so einen frühen Gefässverschluss zu verhindern. Die Stents ihrerseits führten aber eine neue Krankheit ein, die sogenannte In-Stent-Restenose (2) (Abb. 1). Die In-Stent-Restenose ist eine Hyperplasie der Gefässintima, welche als Reaktion auf die Metallimplantation zustande kommt. Die Restenose verblieb für lange die Achillessehne der perkutanen Revaskularisation mittels Stents. Etwa 15 bis 25% der Patienten mussten wegen einer Restenose erneut behandelt werden. In etwa 1% der Patienten kam es früh zu einer Stentthrombose. Eine späte Stentthrombose, d.h. eine Stentthrombose später als 30 Tage nach der Stentimplantation, trat selten auf. Dementsprechend wurden die späten Stentthrombosen bei nicht beschichteten Stents nicht als Problem wahrgenommen.

Generation medikamentös beschichteter Stents

Im Jahr 2002 wurde die RAVEL-Studie (3) veröffentlicht. In dieser Studie gelang es mittels der Beschichtung des metallischen Stents mit einem Polymer, aus dem Sirolimus, ein antiproliferatives Medikament, über ca. 30 Tage abgegeben wurde, die Restenose bei einer kleinen Anzahl von Patienten praktisch zu verhindern. Kurz darauf wurde ein zweiter medikamentös beschichteter Stent, der Paclitaxel abgebende Stent, auf den Markt gebracht. Beide Stents reduzierten die Restenoserate über vier Jahr auf unter 10%. Damit hatten diese medikamentös beschichteten Stents die Wirksamkeit gegen die Restenose bewiesen. Allerdings wurde schon früh klar, dass diese Stents bezüglich Sicherheit nicht optimal waren. Die medikamentös beschichteten Stents waren in den ersten 30 Tagen sicherer als die nicht beschichteten Stents. Es kam bei ihnen aber gehäuft zu einer sogenannten späten oder sehr späten Stentthrombose. In verschiedenen Studien zeigte sich, dass diese späte Stentthromboserate um etwa 0.4 bis 0.7% pro Jahr lag und zwar für mindestens vier bis fünf Jahre. Die häufigste Ursache für eine späte Stentthrombose bei den medikamentös beschichteten Stents der 1. Generation war eine inkomplette Stentapposition verursacht entweder durch eine Unterexpansion der Stents oder durch ein positives Remodeling der Gefässwand. Weitere Faktoren waren eine inkomplette Endothelialisierung der Stentstreben, welche möglicherweise durch das Medikament verursacht wurde, und noch wichtiger eine entzündliche Reaktion mit eosinophilen Infiltraten, welche mit grösster Wahrscheinlichkeit durch das Medikamenten tragende Polymer auf den Stents zustande kam. Wegen der Gefahr der späten Stentthrombose etablierte sich bei den medikamentös beschichteten Stents (=Drug-Eluting-Stents = DES) eine zwölfmonatige doppelte Thrombozytenaggregationshemmung in der Nachbehandlung.



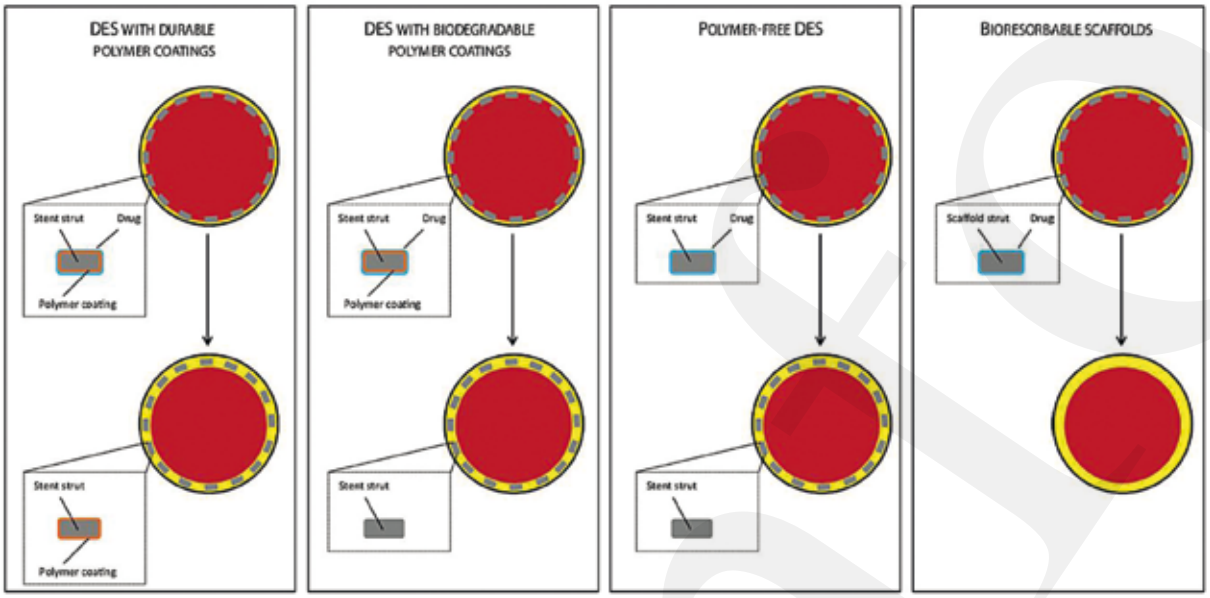
Serruys PW et al. NEJM 1991;324:13-17

Abb. 1: In-Stent-Restenose bei nicht beschichtetem Stent. Chirurgisch entnommenes Koronarsegment mit nicht beschichtetem Metallstent. Die Stentstreben sind erkennbar. In das Gefässlumen hinein ragt die Hyperplasie der Neointima, welche die Restenose ausmacht

Neueste Generation medikamentös beschichteter Stents

Die neueste Generation der medikamentös beschichteten Stents ist bezüglich Restenose noch wirksamer geworden. Dies wurde durch Verbesserung der Stentplattform, d.h. der Metallzusammensetzung, der Stentdicke und der Stentkonfiguration erreicht. Die neuesten Stents bestehen nur noch zum Teil aus Stainless Steel, häufiger werden Kobalt-Chrom-Legierungen verwendet. Damit konnte die Stentdicke, d.h. die Dicke der Stentstreben, gesenkt werden. Die Stentdicke der in der Schweiz verwendeten Stents variiert zwischen 64 µm und 120 µm. Je dünner der Stent und je weniger Metall auf der Oberfläche im Gefäss liegt, umso tiefer ist die Restenoserate. Neue Medikamente haben die Wirksamkeit der Stents weiter verbessert. Neben Sirolimus wurden eine ganze Reihe von chemisch verwandten Stoffen (z.B. Biolimus, Everolimus, Zotarolimus) entwickelt, und alle haben sich als effizienter im Verhindern der Restenose erwiesen. Paclitaxel ist praktisch verschwunden, weil es sich als weniger wirksam als die sogenannten Limus-Medikamente erwiesen hat.

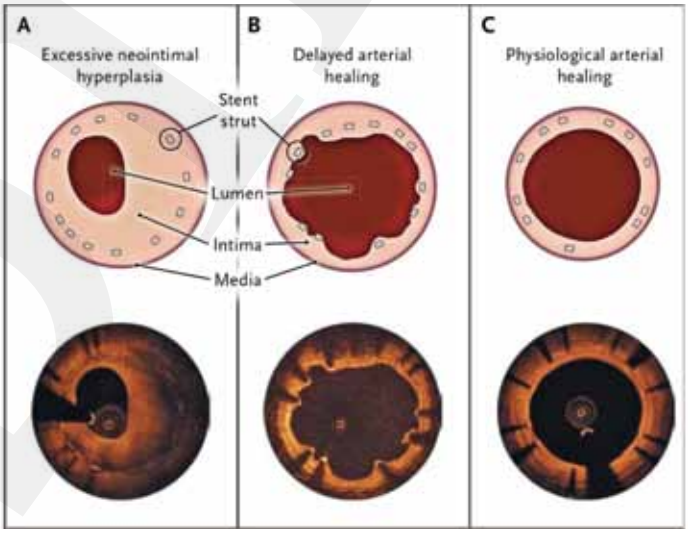
Diese Veränderungen haben nicht nur die Wirksamkeit der Stents erhöht, sondern auch deren Sicherheit massiv gesteigert, d.h. das Risiko einer späten Stentthrombose reduziert (4). Dabei wurde



Stefanini GG et al. Heart, doi:10.1136/heartjnl-2012-303522

Abb. 2: Schematische Darstellung der Stenttechnologien. Die Kranzarterien sind im Querschnitt aufgezeichnet, das Gefässlumen rot, die Intima gelb und die Stentstreben in grau eingefärbt. Von rechts nach links dargestellt, ist zuerst ein medikamentös beschichteter Stent (DES) mit dauerhaftem Polymer, welches im Verlauf auf dem Stent verbleibt. Beim DES mit biodegradierbarem Polymer verbleiben nach einigen Monaten nur noch die metallischen Stentstreben in der Gefässwand. Bei Polymer freien Stents wird das Medikament aus Poren des metallischen Stents abgegeben. Nach Abgabe des Medikaments ist der metallische Stent in die Gefässwand eingewachsen. Bei den absorbierbaren Stents ist nach der Absorption die Gefässwand repariert

der wichtigste Fortschritt bezüglich Sicherheit durch den Einsatz von neuen Polymeren erreicht (5) (Abb 2.). Es gelang neue Polymere, sogenannte dauerhafte oder biodegradierbare Polymere, herzustellen, welche biokompatibel sind und keine entzündliche Reaktion der Gefässwand mehr provozieren. Die dauerhaften Polymere scheinen dabei mindestens so erfolgreich zu sein wie die biodegradierbaren Polymere. In der Tat ist der Everolimus abgebende Stent mit einem dauerhaften Polymer der bis jetzt sicherste Stent auf dem Markt, gegen den alle anderen Stents gemessen werden (4). Die biodegradierbaren Polymere sind in der Regel Polymere aus Milchsäure, sogenannte Polylactic Acid (PLA). Diese Milchsäurepolymere werden im Laufe der Zeit abgebaut, indem es zuerst zu einer Hydration des Polymers kommt, dann zu einem Abbau des Polymers durch die Hydrolyse. Durch weitere Spaltung wird schliesslich Pyruvat entstehen, welches über den Krebszyklus zu CO_2 und H_2O abgebaut wird. Die meisten biodegradierbaren Polymere sind also nach einigen Monaten vollständig abgebaut. Es verbleibt der „reine" Metallstent im Gefäss. Bei einigen Stents wird das biodegradierbare Polymer zusätzlich nur abluminal, d.h. in den Stentanteilen, welche gegen die Gefässwand gerichtet sind, aufgetragen. Dies führt zu einer schnelleren Endothelialisierung der Stents gegen die Gefässinnenseite und damit theoretisch zu einer Verminderung der Stentthromboserate (6). Die bessere Verträglichkeit der neuen Generation von medikamentös beschichteten Stents konnte auch mittels intravaskulärem Ultraschall oder mittels Optical Coherence Tomography (OCT) gezeigt werden. Abbildung 3 zeigt solche OCT-Bilder und schematisch darüber die entsprechenden Gefässabschnitte. Die nicht beschichteten Stents (BMS) führen zu einer Hyperplasie der Neointima und damit zu einer Restenose. Die 1. Generation medikamentös beschichteter Stents verhindert die Restenose, es zeigt sich aber ein aufgerautes Endothelium respektive ein nicht homogenes Einwachsen des Stents. Die neue Generation der medikamentös beschichteten Stents führt zu einer gleichmässigen Endothelialisierung als Ausdruck der Biokompatibilität und damit

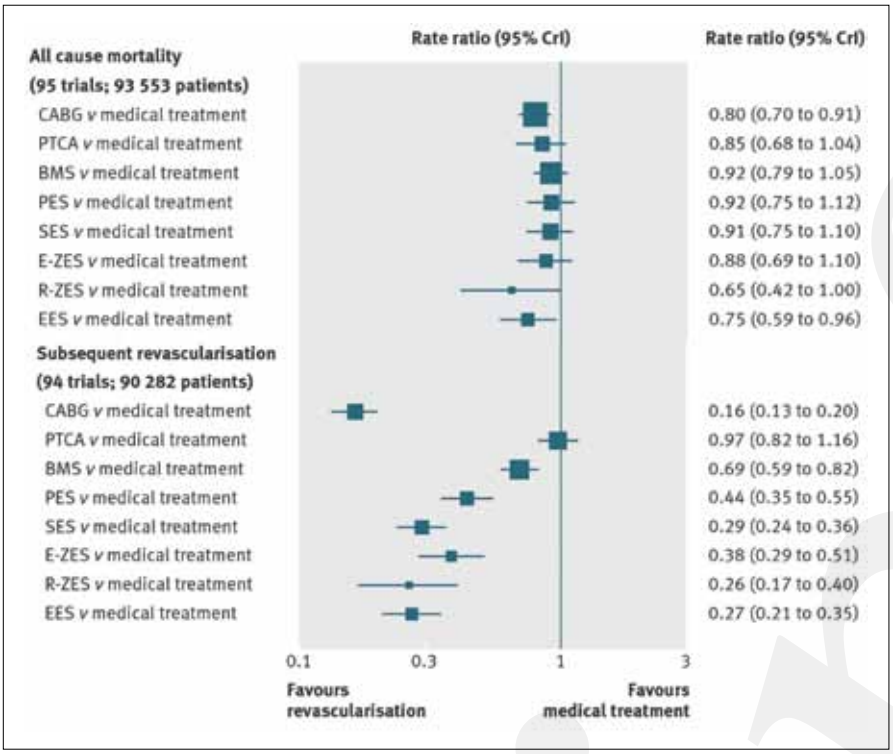


Stefanini GG et al. NEJM 2013;368:254-265

Abb. 3: Intravaskuläre Heilung von Stents. In der oberen Reihe sind die schematischen Zeichnungen der mittels optical coherence tomography (OCT) erhaltenen Bilder (untere Reihe), welche das Abheilen nach Stenting mittels nicht beschichtetem Stent (BMS), medikamentös beschichtetem Stent der ersten Generation und medikamentös beschichtetem Stent der neuesten Generation aufzeigen, von rechts nach links dargestellt. Die nicht beschichteten Stents (BMS) führen zu einer Hyperplasie der Neointima und damit zu einer Restenose. Die 1. Generation medikamentös beschichteter Stents (DES) verhindert die Restenose, es zeigt sich aber ein nicht homogenes Einwachsen des Stents infolge der entzündlichen Reaktion auf das Polymer. Die neue Generation der medikamentös beschichteten Stents führt zu einer gleichmässigen Endothelialisierung ohne Restenose als Ausdruck der Biokompatibilität der Polymere und der Stents

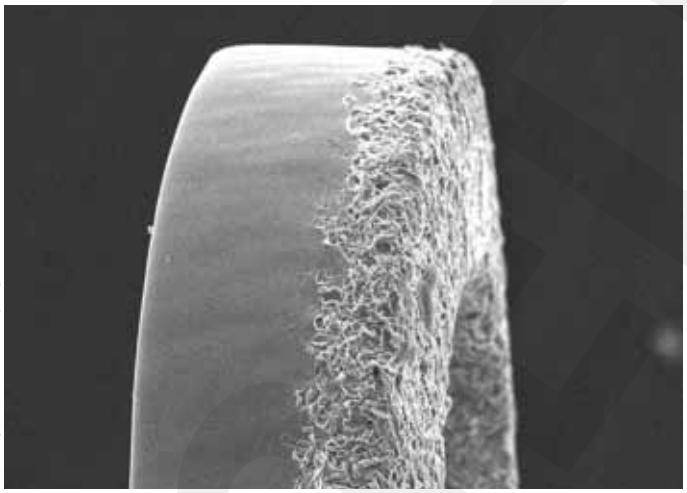
zum Einwachsen des Stents ohne wesentliche Restenose und ohne wesentliche Entzündung (7) (Abb. 3).

Im Langzeitverlauf bewiesen diese Stents einen ausserordentlich günstigen klinischen Effekt. Nicht nur ist die Restenoserate sehr



Windecker S et al. BMJ 2014;348:g3859

Abb. 4: Netzwerk-Metaanalyse bezüglich Mortalität und erneuter Revaskularisation verschiedener Revaskularisationsmethoden versus medikamentöse Therapie. Die Bypasschirurgie (CABG) bringt neben einer nachhaltigen Revaskularisation (untere Hälfte) gegenüber der medikamentösen Therapie auch einen Mortalitätsvorteil (obere Hälfte). Die Revaskularisation mittels Stents vermindert die Rate an Revaskularisationen gegenüber der medikamentösen Therapie (untere Hälfte). Während die Ballonangioplastie (PTCA) und die PCI mit nicht beschichteten Stents (BMS), Sirolimus oder Paclitaxel beschichteten Stents (SES, PES) keinen Mortalitätsvorteil bewirken, ergibt sich für den Everolimus beschichteten Stent (EES) auch einen Mortalitätsvorteil gegenüber der medikamentösen Therapie



Courtesy Biosensors Company

Abb. 5: Polymer freier BioFreedomTM Stent. Das antiproliferative Medikament wird aus den Poren der aufgerauten abluminalen Stentoberfläche abgegeben

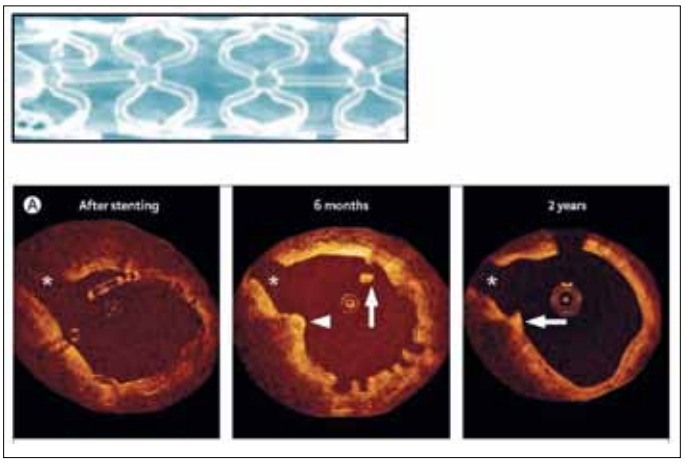
tief, sondern auch die Stentthromboserate ist mit der neuen Stenttechnologie unter diejenige der nicht beschichteten Stents gesunken (7,8). In einer grossen Metaanalyse, in welcher die verschiedenen Revaskularisationsmodalitäten gegen die medikamentöse Therapie zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit verglichen wurden, zeigte die neueste Generation von medikamentös beschichteten Stents nicht nur einen enormen Vorteil für den Patienten bezüglich erneuter nötiger Revaskularisation, sondern auch einen Mortalitätsvorteil gegenüber der medikamentösen Therapie (9) (Abb. 4). Damit hat die perkutane Revaskularisation mittels der neuesten medikamentös beschichteten Stents zum ersten Mal auch bei der stabilen koronaren Herzkrankheit einen Mortalitätsvorteil gegenüber der medikamentösen Therapie gezeigt. Die grosse Sicherheit der neuesten Generation medikamentös beschichteter Stents hat dazu geführt, dass sich auch die Nachbehandlung der Patienten vereinfacht hat (siehe nächsten Artikel über die Nachbehandlung medikamentös beschichteter Stents entsprechend den europäischen Richtlinien).

Polymer freie, medikamentös beschichtete Stents

Da das Polymer für die entzündliche Reaktion der medikamentös beschichteten Stents zum Teil verantwortlich war, sind Bestrebungen im Gang einen Polymer freien Stent zu entwickeln (Abb. 2). Mindestens vier solche Stents sind in der Erprobung. Die Technologie besteht in einer gezielten Bearbeitung der Stentoberfläche. In der Abbildung 5 ist der Polymer freie, medikamentös beschichtete Stent der Firma Biosensors, der sogenannte BioFreedomTM Stent dargestellt. Bei diesem Stent ist die abluminale Stentoberfläche aufgeraut und in den Mikroporen wird das antiproliferative Medikament Biolimus eingebettet. In einer ersten Studie hat sich gezeigt, dass dieser Polymer freie, medikamentös beschichtete Stent besser ist als ein Paclitaxel beschichteter Stent. Bei anderen Stents wurde die Oberfläche mit kleinen Reservoirs ausgestattet, um so das abzugebende Medikament einzubetten. Der Amazonia Pax® Stent der Firma Minvasys braucht noch eine andere Technologie. Bei ihm wird auf die abluminale Stentoberfläche Paclitaxel mittels eines Mikrosprays kristallisiert aufgetragen. 98 % des Paclitaxels wird nachher über 45 Tage abgegeben. Ob diese Polymer freien Stents die gleiche Wirksamkeit und Sicherheit wie die neueste Generation der beschichteten Stents aufweisen, müssen sie in grossen Studien aber noch beweisen.

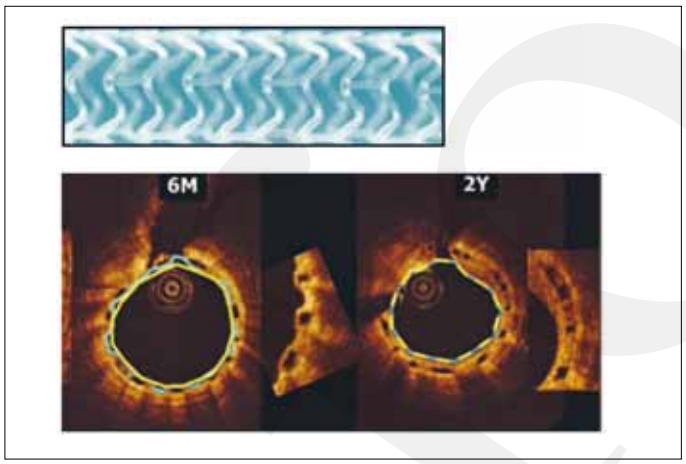
Vollständig resorbierbare Koronarstents

Sehr attraktiv wäre es einen Stent zu entwickeln, der nach Abheilen der dilatierten Stenose verschwindet. Dies würde den Schritt von der Revaskularisation hin zur Reparatur des Koronargefässes erlauben. Erste vollständig resorbierbare Koronarstents, welche sich meist über mehrere Monate bis Jahre vollständig auflösen, sind bereits erhältlich (10). Diese resorbierbaren Stents haben den theoretischen Vorteil, dass sie zu einer Normalisierung der endothelialen Funktion und damit zur Wiedererlangung der Vasoreaktivität führen. Zudem könnten sie das Risiko einer späten Stentthrombose oder einer Neoatherosklerose vermindern. Gegenwärtig sind zwei grosse Gruppen von vollständig resorbierbaren Stents in Erprobung. Bei der einen handelt es sich um metallische und bei der anderen um polymerische Stents.



Serruys PW et al. Lancet 2009;373:897-910

Abb. 6: Vollständige Absorption eines polymerischen absorbierbaren Stents ABSORB BVS 1.0. Oben ist der vollständig resorbierbare ABSORB BVS 1.0 Stent der Firma ABBOTT abgebildet. Unten sind die seriellen Aufnahmen mittels coherence tomography (OCT) dargestellt. Der absorbierbare Stent hat sich im Verlauf der zwei Jahre vollständig aufgelöst.



Ormiston JA et al. Circ Cardiovasc Interv 2012;5:620-632

Abb. 7: Absorption des ABSORB BVS 1.1 Stents. Die neueste Generation des polymerischen ABSORB BVS 1.1 Stents der Firma ABBOTT hat dickere Stentstreben und ist dichter konfiguriert (obere Bildhälfte). Nach zwei Jahren ist der Stent endothelialisiert, aber noch nicht vollständig resorbiert (untere Bildhälfte)

Die metallischen Stents bestehen aus Magnesium und werden von der Firma Biotronik, Bülach Schweiz, hergestellt. Die Idee, das Magnesium als bioresorbierbares Material zu brauchen, ist bestechend. Magnesium ist ein Metall und kommt im Körper, d.h. vor allem in Knochen, vor und zwar ungefähr in einer Grössenordnung von 20 Gramm. Der tägliche Bedarf beträgt 350 mg. Das Metallgewicht des Magnesiumstents ist 3–5 mg. Das Magnesium des Stents wird innerhalb von einigen Wochen vollständig resorbiert. Die gegenwärtig in Erprobung stehenden Magnesiumstents sind zudem mit einem Milchsäurepolymer, in welchem Sirolimus eingelagert ist, beschichtet. Der Stent ist also vollständig resorbierbar und gleichzeitig auch ein medikamentös beschichteter Stent.

Die polymerischen Stents sind vorwiegend aus Polymeren der Milchsäure hergestellt. Dabei ist der eigentliche Stent aus einem anderen Polymer als die biodegradierbare Beschichtung aufgebaut. Der Auflösungsprozess ist allerdings der gleiche. Über verschiedene chemische Prozesse wird das Milchsäurepolymer via den Krebszyklus abgebaut. Am weitesten fortgeschritten ist das Programm der Firma Abbott, welche den Absorb-Stent herstellt. Der Absorb-Stent ist mit der antiproliferativen Substanz Everolimus beschichtet. Eine erste Generation (Absorb BVS1.0) (Abb. 6) hat sich in der klinischen Anwendung dem theoretischen Profil entsprechend verhalten. Innerhalb von zwei Jahren war der Stent in den allermeisten Fällen vollständig resorbiert und das Gefäss repariert. Allerdings zeigte sich, dass der Stent in einigen Fällen zu schnell resorbiert wurde und damit die Unterstützung der Gefässwand zu wenig ausgeprägt war und es zu Restenosen kam (11). In der Folge wurde der Stent verstärkt, die Stentstreben verdickt und die Konfiguration verändert (Abb. 7). Damit wurde eine langsamere Resorption erreicht (12). In grossen randomisierten Studien wird gegenwärtig untersucht, ob dieser Stent die gleiche Wirksamkeit und Sicherheit aufweist wie die neueste Generation der metallischen Stents.

Prof. Dr. med. Franz R. Eberli
Chefarzt Kardiologie
Stadtspital Triemli, 8063 Zürich
franz.eberli@triemli.zuerich.ch

Literatur
am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- Die neueste Generation der metallischen, medikamentös beschichteten Stents hat eine exzellente Wirksamkeit und eine ausgezeichnete Sicherheit gezeigt
- Die neueste Generation medikamentös beschichteter Stents hat nicht nur die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation stark vermindert, sondern auch die späte Stentthrombose mindestens auf das bei nicht beschichteten Stents beobachtete Mass gesenkt
- Durch die verbesserte Sicherheit sind diese Stents in praktisch allen klinischen Situationen anwendbar und ist die antithrombotische Therapie einfacher geworden.
- Die Weiterentwicklung der Stenttechnologie geht auf der einen Seite bei den metallischen Stents in Richtung Polymer freie, medikamentös beschichtete Stents und auf der anderen Seite in Richtung vollständig absorbierbare Stents
- Diese beiden neuen Technologien müssen aber in grossen Studien ihre Aequivalenz gegenüber der neuesten Generation metallischer Stents noch beweisen

Message à retenir

- L'excellente efficacité de la dernière génération de stent métallique enrobé d'un médicament a montré une excellente sécurité
- Les stents enrobés de médicament de la génération la plus récente a considérablement réduit non seulement le besoin de re-revascularisation, mais elle a aussi réduit la thrombose de stent tardive au moins sur le niveau observé avec les stents non enrobés
- Par l'amélioration de la sécurité, ces stents sont applicables dans pratiquement toutes les situations cliniques et la thérapie antithrombotique est devenue plus facile.
- Le développement de technologie des stents va d'un côté chez les stents métalliques dans la direction de stents enrobés de médicament libre de polymères et de l'autre côté dans la direction de stents entièrement résorbables
- Ces deux nouvelles technologies doivent encore prouver leur équivalence dans les grandes études contre la dernière génération de stents métalliques

Literatur:

1. Sigwart U, Puel J, Mirkovich V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med 1987;316:701-706)
2. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberger L, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. N Engl J Med 1991;324:13-17
3. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr 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;346:1773-1780
4. Räber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, Wenaweser P, Daemen J, Meier B, Jüni P, Serruys PW, Windecker S. Very Late Coronary Stent Thrombosis of a Newer-Generation Everolimus-Eluting Stent Compared With Early-Generation Drug-Eluting Stents: A Prospective Cohort Study. Circulation 2012;125:1110-1121
5. Stefanini GG, Taniwaki M, Windecker S. Coronary stents: novel developments. Heart, doi:10.1136/heartjnl-2012-303522
6. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, Faxon DP, Feit F. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. BMJ 2013;347:f6625
7. Stefanini GG, Holmes DR. Drug-eluting coronary-artery stents. N Engl J Med 2013;368:254-265
8. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M; BASKET–PROVE Study Group. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. N Engl J Med 2010;363:2310-2319
9. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Silletta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schauerte P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Jüni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. BMJ 2014;348:g3859
10. Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, Abizaid A, Waksman R, Serruys P. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future. Eur Heart J. 2014 Mar;35:765-76.
11. Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, Regar E, Gonzalo N, Garcia-Garcia HM, Nieman K, Bruining N, Dorange C, Miquel-Hébert K, Veldhof S, Webster M, Thuesen L, Dudek D. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. Lancet 2009;373:897-910
12. Ormiston JA, Serruys PW, Onuma Y, van Geuns RJ, de Bruyne B, Dudek D, Thuesen L, Smits PC, Chevalier B, McClean D, Koolen J, Windecker S, Whitbourn R, Meredith I, Dorange C, Veldhof S, Hebert KM, Rapoza R, Garcia-Garcia HM. First serial assessment at 6 months and 2 years of the second generation of absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study. Circ Cardiovasc Interv 2012;5:620-632

medito