

H. Mudra  
C. Bode  
E. Grube  
F. de Haan

B. Levenson  
G. Schuler  
S. Silber

Herausgegeben vom Vorstand der  
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie –  
Herz- und Kreislaufforschung,  
Bearbeitet im Auftrag der Kommission  
für Klinische Kardiologie

R.H. Strasser, D. Andresen, G. Ertl, F. de Haan,  
C.W. Hamm, H. Mudra, A. Osterspey,  
K. Werdan, außerdem G. Arnold,  
D. Behrenbeck, E. Fleck, H.J. Trappe  
von H. Mudra (federführend), C. Bode, E. Grube,  
F. de Haan, B. Levenson, G. Schuler, S. Silber

## Positionspapier zum Einsatz von Medikamente freisetzenden Stents bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

### Einleitung

Die perkutane Behandlung von Stenosen der Herzkranzgefäße wird derzeit bei etwa 80% der Interventionen mit der Implantation eines oder mehrerer Stents durchgeführt [4, 5].

Bei sehr hoher primärer Erfolgsrate von über 95% und guten kurzfristigen angiografischen und klinischen Ergebnissen [2] bleibt die Rezidivstenose auf Grund einer Hyperplasie von Neointima im gestenteten Koronarsegment die Achillesferse dieser Behandlungsmethode. Sie lässt sich je nach Risikokonstellation der Patienten (insbesondere Diabetes mellitus) und in Abhängigkeit von koronaranatomischen Gegebenheiten (Gefäßdiameter, Stenosenlänge, Bifurkationsstenose u. a.) angiografisch (angegeben als binäre Restenoserate, RR) in 15 bis über 50% der Läsionen nachweisen und führt in 10 bis über 30% der Fälle zur erneuten Intervention am Zielgefäß [3, 14]. Die Therapie der In-Stent-Restenose ist komplex, kostenintensiv und in ihrer Effizienz derzeit nur für die intrakoronare Brachytherapie belegt [9]. Durch die Kombination der Gefäßwandstützenden Funktion des Stents mit der Freisetzung proliferationshemmender und/oder immunsuppressiver Pharmaka aus einer dem Stent aufgetragenen Polymerbeschichtung konnte eine hochsignifikante Reduktion der Restenoseinzidenz erreicht werden [26].

### Fragestellung und Methodik

Die Kombination aus metallischem Stent, Trägersubstanz und Pharmakon wurde in einer Vielzahl von „proof of principle“-Studien mit verschiedenen Polymerbeschichtungen und unterschiedlichen Pharmaka getestet. Anfängliche direkte Medikamentenbeschichtungen des Stents erbrachten keine zufriedenstellenden Resultate [27, 28]. Die Ergebnisse dieser meist kleinen und nicht auf längerfristige angiografische bzw. klinische Endpunkte fokussierten Studien sind nicht Gegenstand des vorliegenden Positionspapiers. Es soll vielmehr etwa ein Jahr nach Erscheinen des ersten Positionspapiers [18] der inzwischen gewachsenen Datenlage aus kontrollierten randomisierten multizentrischen Studien Rechnung getragen werden und im Sinne der Evidenz-basierten Medizin die sich daraus derzeit ergebenden Indikationen für die in großen Studien auch mit primärem klinischen Endpunkt getesteten und zugelassenen Medikamente-freisetzende Stents (Cordis/J&J-CYPHER<sup>TM</sup>, Boston Scientific-TAXUS<sup>TM</sup>), darstellen.

Die in diesem Papier gegebenen Empfehlungen folgen den für PCI modifizierten Kriterien der European Society of Cardiology, die für den Evidenzgrad A Daten aus mindestens zwei adäquat gepowerten randomisierten Studien mit primärem klinischem Endpunkt verlangen und im Falle von Subgruppen-Analysen wegen deren ungenügender Power nur den Evidenzgrad C vorsieht [25] (Tab. 2).

Datenquelle für diese Arbeit sind alle prospektiven, randomisierten klinischen Studien mit definierten angiografischen und klinischen Endpunkten, die in der MEDLINE als Originalpublikation erfasst sind sowie bis Februar 2004 publizierte Abstracts. Daneben wird der aktuelle Stand des deutschen Cypher<sup>TM</sup>-Registers und des RESEARCH-Registers aus Rotterdam berücksichtigt, da für diese Register bereits detaillierte Analysen vorliegen [16, 32]. Es wurden nur die Publikatio-

Prof. Dr. Harald Mudra (✉)  
C. Bode · E. Grube · F. de Haan · B. Levenson · G. Schuler · S. Silber  
Krankenhaus Neuperlach  
II. Med. Abteilung  
Oskar-Maria-Graf-Ring 51  
81737 München, Germany  
Tel.: 089/6794-2351  
Fax: 089/6794-2844  
E-Mail: h.mudra@kh-neuperlach.de

Abkürzungen	
DES	Drug eluting stent
PCI	Perkutane Koronarintervention
TVR	Target vessel revascularization (= Rate der Katheter- oder Operations-Wiedergänge am Zielgefäß), angegeben in %
TVF	Target vessel failure (TVR und Rate aller Myokardinfarkte und kardialer Todesfälle, die definitiv nicht durch Nicht-Zielgefäßbedingte Komplikationen verursacht wurden), angegeben in %
In-Stent-RR	Restenoserate im Stent (> 50% Lumendiameterreduktion), angeg. in %
In-Segment-RR	Restenoserate im behandelten Segment (> 50% Lumendiameterreduktion im Stent einschließlich der proximalen und distalen 5 mm des Referenzsegments), angegeben in %
MLD	Minimal lumen diameter (minimaler Lumendiameter), angegeben in mm
In-Stent-LLL	Late lumen loss (Lumenverlust im klinischen Verlauf) im Stent, angegeben in mm
In-Segment-LLL	Late lumen loss (Lumenverlust im klinischen Verlauf) im Stent einschließlich der proximalen und distalen 5 mm des Referenzsegments, angegeben in mm
MACE	Major Adverse Cardiac Events = Kombiniertes Endpunkt, bestehend aus Tod, Myokardinfarkt und Reintervention mittels erneuter PCI oder Bypass-OP, angegeben in %
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt
TIMI-Flussrate	Thrombolysis In Myocardial Infarction trial – Koronarflussrate, angiografisch graduiert: 0 = kein antegrader Fluss, 1 = stark verzögerter Fluss mit unvollständiger distaler Kontrastmittelfüllung des Zielgefäßes, 2 = komplette, jedoch verzögerte Kontrastmittelfüllung des Zielgefäßes, 3 = normale Kontrastmittelfüllung und -auswaschung im Vergleich zu einem Referenzgefäß

nen berücksichtigt, die den Einsatz der oben genannten zwei in der jetzigen Spezifikation (Polymer und Medikament in aktueller Dosierung) zugelassenen Stents untersuchten, da nur deren Einsatz im klinischen Alltag auch außerhalb von wissenschaftlichen Studien möglich ist. Dies bezieht sich auf Studien mit dem Cordis/J&J-Cypher<sup>TM</sup>-Stent, der als Stentplattform den Bx-VELOCITY<sup>TM</sup>-Stent mit einer Polymerbeschichtung, bestehend aus Basecoat und Topcoat und dem Immunsuppressivum Sirolimus in einer Dosierung von 140 µg/cm<sup>2</sup>, das in „slow-release“-Kinetik freigesetzt wird (mit ca. 80% Wirkstoffabgabe in 30 Tagen), verwendet. Das zweite kommerziell er-

hältliche DES-System, der TAXUS<sup>TM</sup>-Stent der Firma Boston Scientific, verwendet den Express<sup>TM</sup>-Stent, die Translute<sup>TM</sup>-Polymerbeschichtung und das Zytostatikum Paclitaxel, das aktuell in einer Dosierung von 100 µg/cm<sup>2</sup> mit einer „slow release“-Kinetik freigesetzt wird (ca. 10% des Wirkstoffs werden innerhalb von ca. 10 Tagen mit einem Konzentrationsmaximum innerhalb der ersten 48 Stunden freigesetzt, etwa 90% verbleiben sequestriert im Trägerpolymer ohne messbare weitere Paclitaxel-Freisetzung). In der TAXUS-II-Studie wurde noch als Trägerstent der NIR-Conformer<sup>TM</sup> Stent verwendet sowie zusätzlich zur „slow release“-Kinetik auch eine „moderate release“-Kinetik getestet (diese weist im Vergleich zur „slow release“-Kinetik eine ca. 8fach höhere Wirkstofffreisetzung innerhalb der ersten 10 Tage auf, es verbleiben nur etwa 75% des Wirkstoffes im Trägerpolymer sequestriert). Im Folgenden werden jedoch nur die Studiendaten mit Verwendung der „slow release“-Kinetik dargestellt. Die ebenfalls CE-zertifizierten und kommerziell erhältlichen Medikamente-freisetzenden Stents der Firma Cook, der V-Flex-plus<sup>TM</sup>-Stent, der eine direkte Paclitaxel-Beschichtung aufweist, und der mit einer auf einem Polymer aufgetragenen Dexamethason-Beschichtung versehene Stent der Firma Abbott (Biodiv-ysio) werden in diesem Positionspapier nicht berücksichtigt, da die Datenlage dazu derzeit nicht ausreichend erscheint [8, 10, 24].

## Hauptteil

### ■ Derzeitige Datenlage

Sowohl für den Cypher<sup>TM</sup>-Stent als auch für den TAXUS<sup>TM</sup>-Stent liegt jeweils eine große randomisierte multizentrische Studie (SIRIUS bzw. TAXUS-IV) [21, 29] vor, die den klinischen Endpunkt „target vessel revascularization“ (TVR) bzw. „target vessel failure“ (TVF) nach 9 Monaten als primären Endpunkt hat. Angiografische Parameter stellen in diesen Studien sekundäre Endpunkte dar. Der bislang publizierte Beobachtungszeitraum beträgt für SIRIUS zwei Jahre [15], für TAXUS-IV zwölf Monate [30]. Des Weiteren existieren drei randomisierte Studien, in denen der primäre Endpunkt angiografisch oder intravaskulär-ultrasonografisch definiert wurde und klinische Parameter nach 6 bis 9 Monaten post implantationem als sekundäre Endpunkte ausgewertet wurden (RAVEL und E-SIRIUS für die Sirolimus- und TAXUS-II für die Paclitaxel-Beschichtung) [7, 19, 23]. Alle fünf Studien weisen sehr ähnliche Einschluss- und Ausschlusskriterien auf. Es wurden Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris oder stummer, jedoch

dokumentierter Ischämie inkludiert, nicht jedoch Patienten mit akutem Myokardinfarkt und noch positiver CK bzw. CK-MB. Koronaranatomisch stellten ostiale Stenosen und Läsionen, die eine relevante Bifurkation oder den Hauptstamm erfassten, eine Kontraindikation gegen die Studienaufnahme dar. Gleiches galt für Hinweise auf einen frischen Thrombus im Bereich der Zielläsion und eine starke Schlingelung oder Verkalkung des Gefäßes, die das Erreichen der Zielläsion bzw. eine adäquate Stentexpansion unsicher erscheinen ließen. Alle hier berücksichtigten Studien erreichten ihren primären Endpunkt mit signifikanter Überlegenheit des jeweiligen Medikamente-freisetzen- den Stents (Tab. 1). Darüber hinaus ist das klinische follow-up, das in den Studien per Protokoll bis zum Zeitpunkt 5 Jahre (RAVEL, TAXUS-II, SIRIUS) nach Stentimplantation in jährlichen Zwischenanalysen analysiert wird, für TAXUS-II nach einem Jahr [7] und für RAVEL [20] und SIRIUS nach 2 Jahren publiziert [15, 20] (Tab. 1). In allen Studien zeigte sich der initiale klinische Nutzen gegenüber dem konventionellen Stent unverändert robust. Auf Grund einer möglicherweise verzögerten Endothelialisierung der Stentstreben oder inkompletten Wandapposition von Stentstreben war zunächst eine erhöhte Gefahr von späten Stentthrombosen befürchtet worden [31]. Dafür gibt es aber in den kontrollierten Studien keinen Beleg. Die Zeit der kombinierten thrombozytenfunktionshemmenden Behandlung, bestehend aus ASS (100–325 mg/die) und Clopidogrel (75 mg/die) oder ASS und Ticlopidin (2×250 mg/die) betrug in den randomisierten Studien zwischen zwei (RAVEL und E-SIRIUS), drei (SIRIUS) und sechs Monate (TAXUS IV), danach erfolgte die Monotherapie mit ASS. Nach diesen Studien wird ein Zeitraum für die Kombinationstherapie von mindestens 3 Monaten (Cypher) bzw. mindestens 6 Monaten (TAXUS) empfohlen [25] (IC). Auf Grund von Kasuistiken muss besonders vor einem Absetzen beider Plättchenhemmer (z. B. im Rahmen von Zahnbehandlungen oder chirurgischen Eingriffen) gewarnt werden.

In allen genannten Studien wurden im Sinne von so genannten post-hoc-Analysen Untergruppenvergleiche vorgenommen. In diesem Positionspapier werden allerdings derartige Untersuchungen nur bewertet für bereits prospektiv im Studienprotokoll festgelegte Subgruppenanalysen [11, 21, 29].

Aus den Ergebnissen der oben genannten Studien lassen sich folgende gesicherte Indikationen für den Einsatz von Cypher<sup>TM</sup>- und Taxus<sup>TM</sup>-Stents ableiten:

- Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris bzw. mit Ischämie-induzierende de-novo-Koronarstenosen (<100% Durchmesserstenose, >TIMI 1 Fluss) in Gefäßen mit einem Durchmesser von 2,5 bis 3,5 mm und einer Stenosenlänge von unter 15 bis 30 mm (Cypher<sup>TM</sup>) bzw. mit einem Durchmesser

von 2,5 bis 3,75 mm und einer Stenosenlänge von 10 bis 28 mm (TAXUS<sup>TM</sup>) (IB).

Diese Empfehlungen beziehen sich ausdrücklich auch auf die vordefinierten Subgruppen von Patienten mit 1. Diabetes mellitus (Cypher<sup>TM</sup> und TAXUS<sup>TM</sup>) und 2. Gefäßdurchmesser von 2,5 bis <3,0 mm (TAXUS<sup>TM</sup>) (IC).

## ■ Registerdaten

Registeranalysen sind neben den für die Ermittlung der Indikationskriterien unverzichtbaren kontrollierten randomisierten Studien für den klinischen Alltag essentiell. Sie dienen zum einen der Erfassung von seltenen, möglicherweise in klinischen Studien nicht abgebildeten Nebenwirkungen oder Komplikationen, also der weiteren Beschreibung der Therapiesicherheit. Zum anderen erlauben sie die Überprüfung der Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die klinische Alltagssituation und die Evaluierung der Therapieform in primär nicht untersuchten Subgruppen. Derzeit werden national und international verschiedene Register zur kontrollierten Indikations- und Ergebnisanalyse nach Implantation von Medikamentenbeschichteten Stents geführt. Das weltweit größte DES-Register stellt das e-Cypher-Register dar [12]. Daneben existieren das monozentrische Register RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) Register mit dem Cypher<sup>TM</sup>-Stent [16] und das multizentrische deutsche Cypher<sup>TM</sup>-Register [32]. Für den TAXUS<sup>TM</sup>-Stent bestehen die internationalen Register WISDOM [1] und MILESTONE-II. Die bisherigen Analysen aller Register ergeben keinen Hinweis auf einen Vergleich zu den bislang publizierten randomisierten Studien höhere Rate von Komplikationen im follow-up (MACE). Allerdings muss hierbei insbesondere auf die in Registern nicht mit Studienstandards vergleichbare Qualität des follow-up's hingewiesen werden.

Das jüngst publizierte monozentrische RESEARCH-Register des Thoraxcenters in Rotterdam, das den Verlauf von 508 konsekutiven Patienten nach Implantation von Cypher<sup>TM</sup>-Stents im Szenario des klinischen Alltags, d. h. mit weit gefasster Indikationsstellung, vergleicht mit dem von 450 im Jahr zuvor mit „bare“ Stents behandelten Patienten, weist eine Vollständigkeit des klinischen follow-up über im Mittel 405 Tage von 99,1% auf. Während die Letalität und Myokardinfarkttrate in beiden Gruppen nicht unterschiedlich waren, führte die Implantation von DES zu einer Reduktion der TVR um absolut 51% sowie der nach klinischen Kriterien indizierten TVR um 65%. Die Subgruppenanalyse dieses Registers ergab Risikoreduktionen für die nach klinischen

Tab. 1

	SIRIUS		TAXUS-IV		RAVEL		E-SIRIUS		TAXUS-II	
Hersteller	Cordis/J&J		Boston Scientific		Cordis/J&J		Cordis/J&J		Boston Scientific	
Stent/Substanz	BxVELOCITY™/ Sirolimus		Express™/ Paclitaxel		BxVELOCITY™/ Sirolimus		BxVELOCITY™/ Sirolimus		NIR-Conformer™/ Paclitaxel	
Primärer Endpunkt	Klinisch		Klinisch		Angiografisch		Angiografisch		IVUS	
Parameter	TVF n. 9 Monaten		TVR n. 9 Monaten		In-Stent LLL n. 6 Monaten		In-Stent MLD n. 8 Monaten		In-Stent % Neointimavolumen n. 6 Monaten	
Einschlusskriterien										
Referenzgefäßdiam.	2,5–3,5 mm		2,5–3,75 mm		2,5–3,5 mm		2,5–3,0 mm		3,0–3,5 mm	
Stenosenlänge	15–30 mm		10–28 mm		< 15 mm		15–32 mm		< 12 mm	
	Kontr.	DES	Kontr.	DES	Kontr.	DES	Kontr.	DES	Kontr.	DES
Patienten (n)	525	533	652	662	118	120	177	175	270	266
Ref. diam. (mm)	2,81	2,78	2,75	2,75	2,64	2,60	2,51	2,60	2,8	2,8
Läsionslänge (mm)	14,4	14,4	13,4	13,4	9,6	9,6	15,1	14,9	10,5	10,6
In-Stent RR (%)	35,4	3,2*	24,4	5,5*	26,6	0*	41,7	3,9*	17,9	2,3*
In-Segment RR (%)	36,3	8,9*	26,6	7,9*	k.A.	k.A.	42,3	5,9*	20,1	5,5*
In-Stent LLL (mm)	1,0	0,17*	0,92	0,39*	0,8	–0,01*	1,05	0,20*	0,79	0,31*
In-Segm. LLL (mm)	0,81	0,24*	0,61	0,23*	k.A.	k.A.	0,80	0,19*	k.A.	k.A.
TLR (%)	16,6	4,1*	11,3	3,0*	22,9	0*	20,9	4,0*	12,0	4,6*
TVR (%)	19,2	6,4*	12,0	4,7*	k.A.	k.A.	22,6	4,9*	14,3	7,7*
TVF (%)	21,0	8,6*	14,4	7,6*	–	–	k.A.	k.A.	–	–
Tod (%)	0,6	0,9	1,1	1,4	–	–	0,6	1,1	–	–
MI (%)	3,2	2,8	3,7	3,5	–	–	2,3	4,6	–	–
MACE (%)	–	–	–	–	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	19,5	8,5*
nach 6 Monaten										
Stentthrombose (%)	–	–	–	–	0	0	0,0	1,1	0	0
nach 6 Monaten										
MACE (%)	18,9	7,1*	15,0	8,5*	–	–	22,6	8,0*	–	–
nach 9 Monaten										
Stentthrombose (%)	0,8	0,4	0,8	0,6	–	–	0,0	1,1	–	–
nach 9 Monaten										
Pat. mit Diab. mell. (%)	28,2	24,6	25,0	23,4	21,0	16,0	27,1	18,9	10,7	16,2
In-Segment RR (%)	50,5	17,6*	34,5	6,4*	–	–	53,3	10,3	–	–
TLR (%)	22,9	7,2*	16,0	5,2*	–	–	n.a.	n.a.	–	–
Pat. mit Gef.-diameter < 3,0 mm (%)			23,6	23,0						
TLR (%)			17,5	3,3*						
MACE (%)	22,3	8,3*	19,8	10,6*	28,8	5,8*	–	–	21,4	10,9*
nach 12 Monaten										
Stentthrombose (%)	0,8	0,4	0,8	0,6	0	0	–	–	0	0,8
nach 12 Monaten										
MACE (%)	24,2	10,9*	–	–	19,5	10,0*	–	–	–	–
nach 24 Monaten										
Stentthrombose (%)	0,8	0,6	–	–	0	0	–	–	–	–
nach 24 Monaten										

\* Zu den Reaktionen in den Medien siehe Weingart 2001, 296

Kriterien indizierten TVR von 28–79%. Hierbei wurde bei Frauen, bei Diabetes mellitus wegen einer breiten Streuung des Konfidenzintervalls sowie bei Bifurkationsstenting und bei Verwendung von 33 mm-Stents das Signifikanzniveau nicht erreicht [17].

**Tab. 2** Europäische Guidelines für perkutane koronare Interventionen (PCI) (25): Empfehlungsklasse und Evidenzgrad

<i>Klasse I:</i> Allgemeine Übereinstimmung, dass eine Therapie hilfreich, nützlich und effizient ist
<i>Klasse II:</i> Unterschiedliche Expertenmeinung, ob eine Therapie hilfreich, nützlich und effizient ist
<i>Klasse IIa:</i> Mehrheitliche Expertenmeinung, dass eine Therapie hilfreich, nützlich und effizient ist
<i>Klasse IIb:</i> Minderheits-Expertenmeinung, dass eine Therapie hilfreich, nützlich und effizient ist
<i>Evidenzgrad A:</i> Daten stammen von mehreren kontrollierten, randomisierten, adäquat gepowerten Studien mit klinischem primärem Endpunkt nach einem adäquaten Zeitintervall
<i>Evidenzgrad B:</i> Daten stammen von einer kontrollierten, randomisierten, adäquat gepowerten Studien mit klinischem primärem Endpunkt nach einem adäquaten Zeitintervall
<i>Evidenzgrad C:</i> Daten stammen aus Analysen von sekundären Endpunkten kontrollierter randomisierter Studien oder von unkontrollierten Studien, Registern, Metaanalysen, kleineren Studien oder – falls keine Daten existieren – Konsens der Expertenmeinung, basierend auf deren klinischer Erfahrung

Aus diesen und den Daten des deutschen Cypher<sup>TM</sup>-Registers, in dem bis Dezember 2003 3579 Interventionen aus 102 aktiven Zentren erfasst wurden, lässt sich ableiten, dass die Implantation des Cypher<sup>TM</sup>-Stents auch bei gegenüber den randomisierten Studien wesentlich weiter gefasster Indikationsstellung mit keiner höheren Komplikationsrate als mit gewöhnlichen Koronarstents verbunden ist.

Bei 28,2% der im deutschen Cypher-Register registrierten Patienten lag ein Diabetes mellitus vor, bei 47,6% eine stabile und bei 33,8% eine instabile Angina pectoris. Es fanden sich Patienten mit akutem Koronarsyndrom und NSTEMI bei 6,7% und STEMI bei 10,1% der Interventionen. Bei 2,1% der Prozeduren wurde eine Hauptstammstenose behandelt, bei 23,2% eine In-Stent-Restenose, bei 6,0% ein chronischer Gefäßverschluss wiedereröffnet [32].

Es resultierten bislang im deutschen Cypher<sup>TM</sup>-Register nach 6 Monaten klinischer Nachbeobachtung und einem vollständigen follow-up bei 68% der Patienten eine Letalität von 0,6%, eine Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte von 0,4%, eine Bypass-Operation bei 0,7% und eine Re-PTCA bei 5,6% der Patienten [13].

Die für den Einsatz des TAXUS<sup>TM</sup>-Stents durchgeführten internationalen Register MILESTONE-II und WISDOM sind bislang noch nicht so detailliert hinsichtlich der Subgruppenanalysen publiziert oder vorgestellt worden, dass eine Bewertung möglich wäre.

Über die genannten Indikationen hinausgehende Empfehlungen werden bei weiterer Differenzierung dieses großen Datenpools der verschiedenen Register zu erarbeiten sein.

**Tab. 3** Noch nicht abgeschlossene Studien und Register mit dem Cypher<sup>TM</sup>-Stent

Studienakronym	Land	Studienart	Studienziel	n Pat.	Erwarteter Berichtszeitr.
TROPICAL	Europa	12 Zentren nicht random.	In-Stent-Restenose Feasibility	160	2004
SISR	USA	26 Zentren random. (?)	In-Stent-Restenose Vgl. mit IVBT	400	2005
ARTS II	Europa	47 Zentren nicht random.	Mehrgefäßerkrankung Vgl. mit ACVB-Arm von ARTS I	600	2004
BRIDGE	Frankreich	100 Zentren Register	Patienten mit D.m.	1000	2004
EVASTENT	Frankreich	47 Zentren randomisiert	Kosteneffizienz bei Pat. mit/ohne D. m.	2000	2005
TYPHOON	Europa	40 Zentren	DES vs. bare metal Stent bei STEMI	700	2005
REALITY	Europa, Asien, Südamerika	Multizentrisch randomisiert	Vgl. Cypher vs. TAXUS bei 2,25–3,0 mm-Gef.	1335	2004
CYPHER-AMI	Deutschland	2 Zentren randomisiert	DES vs. bare metal Stent bei STEMI u. NSTEMI	126	2005

**Tab. 4** Noch nicht abgeschlossene Studien und Register mit dem TAXUS™-Stent

Studienakronym	Land	Studienart	Studienziel	n Pat.	Erwarteter Berichtszeitr.
TAXUS V	USA	70 Zentren randomisiert	Vgl. TAXUS mit „bare metal“-Stent in De-novo-Sten. > 10 und < 46 mm Länge	1108	2005
TAXUS V ISR	USA	40 Zentren randomisiert	Vgl. TAXUS mit IVBT bei In-Stent-Restenose < 46 mm Länge	488	2005
TAXUS VI	Europa	44 Zentren	Vgl. TAXUS mit „bare metal“-Stent in De-novo-Stenosen mit > 18 und < 40 mm Länge	448	2004
TAXUS US registry	USA	> 50 Zentren Register	„Routineindikation“	> 2000	2005

Eine genauere Indikationsabsicherung wird von weiteren randomisierten Studien erwartet, die Patienten mit höherem Restenoserisiko umfassen.

Diese Studien und weitere prospektive Register sind auszugswise für den Cypher™-Stent in Tabelle 3 und für den TAXUS™-Stent in Tabelle 4 dargestellt.

### ■ Ökonomische Aspekte

Ökonomische Kalkulationen sind derzeit sehr problematisch, da es weder einheitliche Preise für verschiedene DES gibt, noch ein gesicherter Kostenersatz feststeht.

Aus allen bislang publizierten Studien und Registerdaten geht übereinstimmend hervor, dass nach erfolgreicher Koronarintervention mit Implantation von DES die Rate von Restenosen und von erneuten Kathetereingriffen oder Bypass-Operationen reduziert ist.

Medikamente-freisetzende Stents sind zunächst teurer als konventionelle Stents, können im weiteren Verlauf aber durch Einsparung erneuter Hospitalisationen und insbesondere von Wiederholungseingriffen kosteneffektiv sein [6].

So lassen sich aus den Daten von SIRIUS 163, von E-SIRIUS-170-Reinterventionen pro 1000 Stentimplantationen vermeiden. Nach den Ergebnissen der TAXUS-IV-Studie lassen sich auf Grund einer niedrigeren Restenoserate des „bare Stents“ 73 Reinterventionen pro 1000 Stentimplantationen durch die Implantation von TAXUS™-Stents vermeiden.

### Gesundheitspolitische Überlegungen

Dieser Einspareffekt von DES in einzelnen Gesundheitssystemen ist damit einerseits abhängig von der jeweiligen Preisdifferenz zwischen DES und konven-

tionellem Stent, andererseits von der Indikationsstellung und damit besonders ausgeprägt bei Patienten mit höherer Restenosewahrscheinlichkeit und möglicherweise bei Patienten mit vermeidbaren Bypass-Operationen.

Bislang ergibt sich in Deutschland im Falle der DES keine „win-win“-Situation, da die finanzielle Zusatzinvestition allein zu Lasten der Leistungserbringer geht und alle potenziellen finanziellen Vorteile ausschließlich den Kostenträgern zufallen.

In den Ländern, in denen eine Kostenerstattung mit den Krankenversicherern bereits vereinbart worden ist, liegt die derzeitige Implantationsrate von DES zwischen ca. 60% (Portugal) und fast 80% (USA). Beispielsweise wird in Großbritannien nach Publikation des unter Beteiligung der Kostenträger (National Health Service, NHS) erstellten jüngsten NICE-Berichts [22] die Implantation eines DES bei allen Patienten mit „Gefäßdiameter < 3 mm“ und/oder „Läsionslänge > 15 mm“ empfohlen, wenn nicht ein Myokardinfarkt innerhalb von 24 Stunden vor dem Eingriff oder ein angiografisch zu vermutender Thrombus vorliegen.

Aus derartigen, auch den Patienten durch die erweiterte Kommunikationstransparenz in Folge z. B. des Internets bekannten Gegebenheiten, kommt es zunehmend zu Argumentationsproblemen in den Gesprächen mit betroffenen Patienten und ihren Angehörigen, die eine zeitgemäße Versorgungsqualität nicht mehr als gegeben erachten.

Es bedarf der gemeinsamen Anstrengungen von Herstellern, Kostenträgern und Anwendern aber auch entsprechender politischer Rahmenbedingungen, um dieses Dilemma zufrieden stellend zu lösen.

### ■ Weitere Studiendaten und Entwicklungen

Auf Grund der in Kürze zu erwartenden Ergebnisse zahlreicher in Tabelle 2 und 3 genannter Folgestudien und viel versprechender Weiterentwicklungen vor al-

lem biodegradierbarer Polymerträger, neuer Stentplattformen und neuer Wirkstoffe wird eine erneute Überarbeitung dieses Positionspapiers nach ca. 1 Jahr erforderlich sein.

## Literatur

1. Abizaid A, Chan C, Kaul U et al (2003) "Real world" evaluation of slow-release. Polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stents in native coronary arteries: the WISDOM international registry *Circulation* 108(Suppl IV):IV-534A
2. Al Suwaidi J, Berger PB, Holmes DR Jr et al (2000) Coronary artery stents. *JAMA* 284:1828-1836
3. Bauters C, Hubert E, Prat A et al (1996) Predictors of restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 31:1291-1298
4. Boy O, Behrenbeck DW, Breithardt G et al (2003) Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA). BQS Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GmbH. *www.bqs-online.de*. BQS- Qualitätsreport 2002. S 150-165
5. Bruckenberger E (2003) Herzbericht 2002. S 28. *www.herzbericht.de*
6. Cohen DJ, Bakhai A, Shi C et al (2003) Cost-effectiveness of sirolimus drug-eluting stents for the treatment of complex coronary stenoses: results from the randomized SIRIUS trial. *J Am Coll Cardiol* 41(Suppl A):32A
7. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A et al (2003) Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based Paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 108:788-794
8. De Scheerder I (2003) Vortrag auf dem TCT-Kongress. *www.tctmd.com*
9. Dietz R, Silber S, Baumgart D et al (2001) Positionspapier zur intrakoronaren Brachytherapie. *Z Kardiol* 90: 875-880
10. Gershlick AH, de Scheerder I, Chevalier B et al (2001) Local drug delivery to inhibit coronary artery restenosis. Data from the ELUTES (Evaluation of paclitaxel Eluting Stent) trial *Circulation*. 104(Suppl II):II-416A
11. Gershlick AH (2003) Nine-month subgroup analysis of the E-SIRIUS trial: diabetic vs. non-diabetic patients. *Circulation* 108(Suppl IV):IV-701A
12. Guagliumi G, Sousa E, Urban P et al (2003) Sirolimus-eluting stent in routine clinical practise: a 6-month follow-up report from the international e-CYPHER registry. *Circulation* 108(Suppl IV):IV-534A
13. Hamm CW, Schneider S, Senges J (2003) Initial results of the German drug-eluting stent registry. *Circulation* 108(Suppl IV):IV-533A
14. Kastrati A, Schömig A, Elezi S et al (1997) Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 30:1428-1436
15. Kereiakes D, Moses JW, Leon MB et al (2003) Durable clinical benefit following CYPHER coronary stent deployment: SIRIUS study 2-year results. *Circulation* 108(Suppl IV):IV-532A
16. Lemos PA, Lee C, Degertekin M et al (2002) Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes. Insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 41:2093-2099
17. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT et al (2004) Unrestricted utilization 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* 109:190-195
18. Levenson B (2003) Positionspapier zum Einsatz von beschichteten Stents (DES) bei perkutanen Koronarinterventionen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. *Z Kardiol* 92:606-612
19. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al (2002) A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 346:1773-1780
20. Morice MC, Serruys PW, Costatini C et al (2003) Two-year follow-up of the RAVEL study: a randomized study with the sirolimus-eluting BX VELOCITY™ stent in the treatment of patients with de-novo native coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 41(Suppl A):32A
21. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al (2003) Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 349:1315-1323
22. National Institute for Clinical Excellence (2003) Guidance on the use of coronary artery stents. *www.nice.org.uk*. Technology Appraisal 71
23. Schofer J, Schlüter M, Gershlick AH et al (2003) Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS) *Lancet* 362:1093-1099
24. Silber S (2003) Paclitaxel-eluting stents: are they all equal? An analysis of six randomized controlled trials in de novo lesions of 3319 patients. *J Interv Cardiol* 16:485-490
25. Silber S, Albertson P, Aviles FF et al (2004) European guidelines for percutaneous coronary interventions (PCI) *Eur Heart J* (im Druck)
26. Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC et al (2001) Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation* 104:2007-2011
27. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA (2003) New frontiers in cardiology. Drug eluting stents: Part I. *Circulation* 107:2274-2279
28. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA (2003) New frontiers in cardiology. Drug eluting stents: Part II. *Circulation* 107:2383-2389
29. Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al (2003) A polymer-based. Paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 350:221-231
30. Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al (2003) The pivotal US study of the slow-rate release polymer-based Paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with de novo coronary lesions: 1-year clinical results of the TAXUS-IV trial. *Circulation* 108(Suppl IV):IV-533
31. Virmani R, Liistro F, Stankovic G et al (2003) Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 106: 2649-2651
32. Zahn R, Hamm CW, Zeymer U et al (2004) Aktuelle Indikationsstellung und Sicherheit beim Einsatz des koronaren Sirolimus-Stents im klinischen Alltag in Deutschland. *Z Kardiol* (im Druck)