

## Wirkstoff freisetzende Stents (DES): Bei der Auswahl Evidenzen berücksichtigen

Zur perkutanen Behandlung von Stenosen der Herzkranzgefäße werden derzeit bei etwa 80 % der Interventionen ein oder mehrere Stents verwendet. Hier bieten moderne Wirkstoff freisetzende Stents (Drug Eluting Stents, DES) einen deutlichen Behandlungsfortschritt: Im Vergleich zu Edelmetallstents (Bare Metal Stents, BMS) erfordert ihre Anwendung erheblich seltener belastende Wiederholungseingriffe zur Behandlung von Rezidivstenosen.

Das Prinzip: Vom Stent freigesetzte immunsuppressiv oder antineoplastisch wirksame Substanzen hemmen die Neointimabildung als wichtigsten Mechanismus der Restenose. Bislang konnten zwei DES in prospektiven randomisierten Studien demonstrieren, dass sie den klinischen Verlauf nach einem Eingriff positiv beeinflussen. Diese Systeme – der Paclitaxel freisetzende Taxus<sup>TM</sup>-Stent für normale und komplexe Läsionen und der Sirolimus freisetzende Cypher<sup>TM</sup>-Stent für normale Läsionen – werden daher von der European Society of Cardiology (ESC) zur bevorzugten Anwendung empfohlen (Empfehlungsgrad IB, Tab. 1) [1]. Die Empfehlungen der ESC decken sich mit den im Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vorgestellten Empfehlungen zum Einsatz von DES [2].

### Evidenz-basierte Kriterien belegen klinischen Nutzen

Die Fachgesellschaften haben diese Empfehlung auf der Basis von vier prospektiven und randomisierten

Tabelle 1: Die neuen Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) zum Einsatz Wirkstoff freisetzender Stents (Drug Eluting Stents, DES) basieren auf kontrolliert prospektiv randomisierten klinischen Studien mit primärem klinischem Endpunkt, die adäquat gepowert sind (nach Silber S, et al. Z Kardiol 2004;93:649-663)

Drug Eluting Stent	Indikation	Empfehlungsgrad	Studien für Grad B
Cypher <sup>TM</sup> -Stent	De-novo-Stenosen in nativen Koronargefäßen entsprechend den Einschlusskriterien	IB	SIRIUS
Taxus <sup>TM</sup> -Stent	De-novo-Stenosen in nativen Koronargefäßen entsprechend den Einschlusskriterien	IB	TAXUS IV
Taxus <sup>TM</sup> -Stent	Lange De-novo-Stenosen in nativen Koronargefäßen entsprechend den Einschlusskriterien	IB	TAXUS VI

Doppelblindstudien ausgesprochen, die den klinischen Nutzen beider Stents nach Evidenz-basierten Kriterien untersuchten: TAXUS IV und TAXUS VI mit polymergebundenem Paclitaxel, SIRIUS mit polymergebundenem Sirolimus und DELIVER I mit nicht-polymergebundenem Paclitaxel [3–7]. In allen vier Studien wurden »harte« klinische Parameter als primärer Endpunkt definiert und über 9 Monate mit ausreichender statistischer Power überprüft. Diese Endpunkte sind:

- Eine symptomgesteuerte erneute perkutane Intervention am Zielgefäß oder eine Bypass-Operation (Revaskularisierung des Zielgefäßes = Target Vessel Revascularisation = TVR).
- Ein Zielgefäßversagen (Target Vessel Failure = TVF), d. h. eine Kombination der Einzelparameter Tod, zielgefäßbezogenes Infarktareal, Stentthrombose, Revaskularisierung des Zielgefäßes (TVR) und Revaskularisierung der zu behandelnden Zielläsion (TLR).

Nicht-klinische angiografische Parameter, wie z.B. das Ausmaß der Neointimabildung nach PCI (Late Lumen Loss = LLL), werden in klinischen Studien zu Stents häufig verwendet. Nach Einschätzung der internationalen Experten sind sie als primäre Studienparameter aber wenig hilfreich, weil ihre signifikante Verbesserung nicht zwangsläufig auf einen klinisch relevanten Nutzen für den Patienten schließen lässt. Dies haben Studien wie ASPECT, ELUTES oder DELIVER I gezeigt. Auch die binäre Restenoserate ( $\geq 50\%$  Durchmesserstenose) ist ein unzuverlässiger primärer Studienparameter, weil sie den Grad der Restenose nicht spezifiziert und damit Informationen von unklarer klinischer Bedeutung liefert.

### TAXUS IV, TAXUS VI und SIRIUS geben Evidenz

Eine signifikante Besserung des klinischen Verlaufs nach perkutaner Koronarintervention kann bei Verwendung

des Paclitaxel freisetzenden Taxus™-Stents und des Sirolimus freisetzenden Cypher™-Stents erwartet werden. Dies zeigen die zulassungsrelevanten Studien TAXUS IV und SIRIUS, die die Wirksamkeit und Sicherheit dieser DES im Vergleich zu herkömmlichen Metallstents an jeweils mehr als 1.000 Patienten untersuchten. In die Studien wurden Patienten mit De-novo-Läsionen in Gefäßen zwischen 50 und 99 % Stenosedurchmesser aufgenommen. Patienten mit einem hohen Restenoserisiko (Patienten mit Diabetes mellitus, Intervention an kleinen und langen Gefäßen) wurden als Subgruppen in der Studienpopulation besonders berücksichtigt. Akute oder kürzlich abgelaufene ST-Hebungsinfarkte waren als Ausschlusskriterium definiert. Als antithrombotische Therapie wurden in TAXUS IV und SIRIUS Acetylsalicylsäure und Clopidogrel über 6 bzw. über 3 Monate gegeben. Im Anschluss an die Studien wurde die Fortführung dieser Therapie mindestens über weitere 6 (TAXUS IV) bzw. weitere 3 Monate (SIRIUS) empfohlen.

Die TAXUS-IV-Studie ergab: 9 Monate nach der PCI war eine erneute perkutane Intervention am Zielgefäß oder eine Bypass-Operation bei 12 % der Patienten aus der Kontrollgruppe erforderlich (BMS; Express™-Kontrollstent), jedoch nur bei 4,7 % der Patienten im Studienarm mit einem langsam Paclitaxel freisetzenden Stent (DES; Taxus™-Stent SR) ( $p < 0,001$ ). Vergleichbar war die Rate für ein Zielgefäßversagen im DES-Studienarm mit 7,6 % versus 14,4 % signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ( $p < 0,05$ ).

Auch in der SIRIUS-Studie wurde beim primären Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt: Nach 9 Monaten war ein TVF im Studienarm mit dem Cypher™-Stent seltener als in der Gruppe mit einem Bx-Velocity-Kontrollstent (8,6 versus 21 %).

Die DELIVER-I-Studie mit nicht-polymergebundenem Paclitaxel zeigte als einzige dieser Studien keinen klinischen Vorteil für den untersuchten DES im Vergleich zu einem Metallstent. Hier lag die Rate für ein Zielgefäßversagen bei 14,5 % im Studienarm mit Paclitaxel versus 11,9 % im Kontrollarm (ML-Penta-Kontrollstent). Für das ungünstige Ergebnis wird das »Fehlen« eines Polymerträgers verantwortlich gemacht, der nach heuti-

gen Erkenntnissen wesentlich ist für den klinischen Erfolg.

### **Stentthrombosen: Kein relevantes Problem in randomisierten Studien**

Stentthrombosen sind gefürchtete Komplikationen, die bei der Verwendung von Metallstents und DES auftreten können. In den randomisierten Studien zeigte sich, dass sich das Risiko für ein solches Ereignis durch die Verwendung moderner DES nicht erhöht. Im Gegenteil lag die Inzidenz subakuter Stentthrombosen in TAXUS IV und in SIRIUS nach jeweils 9 Monaten sogar leicht niedriger als in den Kontrollgruppen (SIRIUS: 0,6 % versus 0,8 %, TAXUS IV: 0,4 % versus 0,8 %). Nach Einschätzung der ESC war für diese Ergebnisse eine hohe Adhärenz der Patienten an die empfohlene Therapie mit ASS und Clopidogrel mit verantwortlich. Ist diese Adhärenz in der klinischen Situation fraglich, wird empfohlen, Wirkstoff freisetzende Stents zurückhaltend einzusetzen und gegebenenfalls Metallstents zu bevorzugen [1].

### **2-Jahres-Daten dokumentieren anhaltenden Nutzen**

Die umfangreichsten klinischen Erfahrungen mit DES liegen derzeit zum Taxus™-Stent vor. Das TAXUS-Studienprogramm umfasst 6 Studien mit 3.815 Patienten. Für einige dieser Studien (z.B. TAXUS IV) sind die Ergebnisse einer Nachbeobachtung über 2 Jahre publiziert [8, 13]. Dabei hat sich gezeigt, dass der klinische Nutzen der DES gegenüber herkömmlichen Stents langfristig und für alle untersuchten Subgruppen (kleine Gefäße, lange Läsionen, Patienten mit Diabetes mellitus) besteht. Bezogen auf die gesamte Patientengruppe war die Rate der Wiederholungseingriffe (TVR) im DES-Arm mit 10,6 % versus 21,1 % hoch signifikant niedriger ( $p < 0,0001$ ) als in der Kontrollgruppe. Vergleichbar wurden ein Zielgefäßversagen (TVF, 14,0 versus 24,0 %) und eine erneute Revaskularisierung der zu behandelnden Zielläsion (TLR, 5,6 versus 17,4 %) im Taxus™-Arm hoch signifikant seltener dokumentiert als im BMS-Kontrollarm ( $p < 0,0001$ ). Klinisch relevant war außerdem der Nachweis, dass die Inzidenz später Stentthrombosen auch

über diesen längeren Beobachtungszeitraum im Vergleich zum BMS-Arm nicht erhöht war (1,1 versus 0,8 %,  $p = 0,77$ ). Diese Komplikation war ursprünglich als mögliche Folge einer medikamenteninduzierten verzögerten Endothelialisierung des Stents diskutiert worden. Für die langfristige Sicherheit von DES sprechen auch Langzeitresultate von SIRIUS, die nach ebenfalls zweijähriger Nachbeobachtung keine Hinweise auf das Auftreten von späten Stentthrombosen gaben [9].

### **TAXUS VI: Klinischer Nutzen auch bei langen Stenosen**

Das Stenting kleiner Gefäße (~2,3 mm Durchmesser) und langer Stenosen stellt bislang eine Herausforderung dar, weil hier ein vergleichsweise hohes Risiko für eine Restenose besteht. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse der TAXUS-VI-Studie von hohem klinischem Interesse [6, 7]. Diese hat als erste prospektive randomisierte Studie speziell Patienten mit langen Stenosen (>18 mm bis 40 mm) aufgenommen und den Behandlungserfolg über 9 Monate klinisch und angiografisch dokumentiert (Abb. 1). Anders als in TAXUS IV wurde in dieser Untersuchung ein Stent verwendet, bei dem Paclitaxel mittelschnell aus dem Polymerträger freigesetzt wird (Taxus™-Stent MR = Moderate Release).

In TAXUS VI wurde gezeigt, dass eine Revaskularisierung des Zielgefäßes bei Patienten im DES-Studienarm 9 Monate nach dem Eingriff signifikant seltener notwendig war als im Kontrollarm mit einem herkömmlichen Stent (9,1 % versus 19,4 %;  $p < 0,05$ ). Zudem konnte mit dem DES die Rate erneuter Ballondilatationen an der behandelten Zielläsion (Target Lesion Revascularization = TLR) in kleinen Gefäßen (<2,5 mm) von 29,7 auf 5,0 % reduziert werden.

Diese Ergebnisse werden durch 12-Monats-Daten von Taxus VI inzwischen bestätigt: Die TVR-Rate lag auch zu dieser Zeit mit 11 % im DES-Arm versus 21,1 % im BMS-Arm signifikant niedriger ( $p < 0,0043$ ); vergleichbar wurde für die TLR-Rate ein signifikant günstiger Wert ermittelt (8,7 % versus 20,6 %) ( $p < 0,0004$ ). Die MACE-Rate (18,3 % versus 23,8 %, n.s.) und die Inzidenz von Stentthrombosen (0,5 % versus 1,4 %, n.s.)

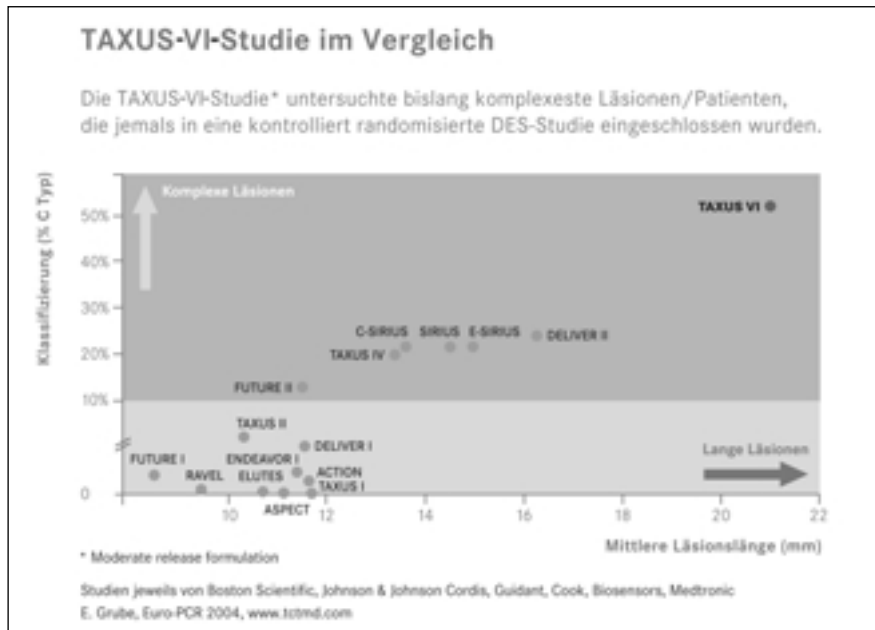


Abbildung 1: Die TAXUS-VI-Studie ist bislang die einzige kontrolliert randomisierte DES-Studie mit über 50 % C-Läsionen, die durchschnittlich länger als 20 mm sind (Grafik: InnoKardio)

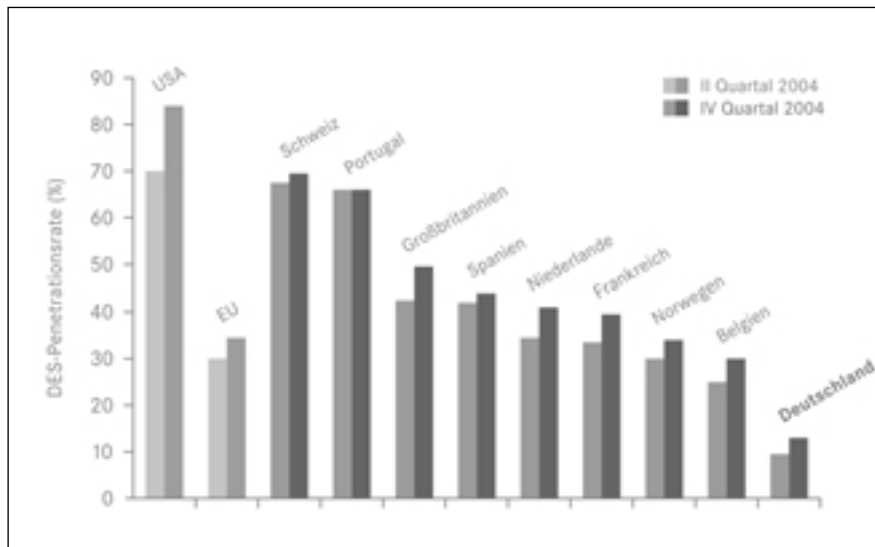


Abbildung 2: In Deutschland erhalten nur etwa 10 von 100 Patienten einen Wirkstoff freisetzenden Stent (Drug Eluting Stent, DES). Damit ist Deutschland Schlusslicht im internationalen Vergleich, was den Einsatz dieser innovativen Technologie betrifft (aus [11]; Grafik: InnoKardio)

waren in den Studienarmen vergleichbar. Beide Parameter waren im Taxus<sup>TM</sup>-Arm aber im Trend deutlich seltener aufgetreten.

**Gesicherte Indikationen für Wirkstoff freisetzende Stents**

Die Indikation zur Anwendung des Taxus<sup>TM</sup>- und des Cypher<sup>TM</sup>-Stents

sollte nach den Empfehlungen der ESC auf der Basis der in TAXUS IV und VI bzw. SIRIUS gewählten Einschlusskriterien gestellt werden. Eine sehr differenzierte Empfehlung gibt auch das britische National Institute of Clinical Excellence (NICE) [10]. Danach besteht eine hoch abgesicherte Indikation (Empfehlungsgrad IB) bei Patienten mit symptomatischer koronarer Herzerkrankung in Zielge-

fäßen mit einem Innendurchmesser <3 mm und Läsionen von >15 mm Länge.

Für die Versorgung von Patienten mit einem hohen Risiko für eine Restenose liegen aus klinischen Studien wie TAXUS IV und SIRIUS viel versprechende Ergebnisse vor. Dennoch sind hier die NICE-Empfehlungen zur Anwendung von DES derzeit noch etwas enger gefasst (Empfehlungsgrad IIA C). Für eine höhere Evidenz sind weitere Studien erforderlich, die z. B. den Stellenwert von DES bei der Versorgung kleiner Gefäße (~2,3 mm Durchmesser) genauer beleuchten. Dies gilt vergleichbar bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung oder Insulin-abhängigem Diabetes mellitus sowie bei By-pass- und In-Stent-Restenosen.

**In Deutschland werden Empfehlungen nur zögerlich umgesetzt**

Gemäß den Empfehlungen der kardiologischen Fachgesellschaften werden Wirkstoff freisetzende Stents in den westlichen Ländern zunehmend häufiger eingesetzt. Am deutlichsten zeigt sich dieser Trend bislang in der Schweiz, in Portugal und den USA. Hier haben DES mit einem Verordnungsanteil zwischen 70 und 80 % Metallstents bereits zu einem großen Teil ersetzt (4. Quartal 2004) [11]. Dieser auch in Frankreich, Großbritannien und den Niederlanden ähnlich sichtbare Trend wird in Deutschland bislang nicht mitvollzogen. Hier lag der Anteil der DES an den insgesamt eingesetzten Stents bei nur etwas mehr als 10 % und damit im Vergleich mit acht anderen europäischen Ländern an letzter Stelle (Abb. 2), obwohl die Zahl der PCIs im internationalen Vergleich mit rund 200.000 Eingriffen im Jahr in Deutschland relativ hoch ist. Als Hauptargument für die abwartende Haltung in deutschen Kliniken werden bislang die primär höheren Kosten der DES im Vergleich zu Metallstents angeführt. Nach Einschätzung von Experten wird diese Eingabe aber durch Studien- und Registerdaten relativiert, die übereinstimmend zeigen, dass die modernen Stents die Rate von belastenden Wiederholungseingriffen und Bypass-Operationen nach erfolgreicher Koronarintervention deutlich reduzieren. Inzwischen deuten erste gesundheitsökonomische Studien an, dass durch die Vermei-

derung erneuter Krankenhauseinweisungen und teurer Wiederholungseingriffe für DES eine zumindest teilweise Kompensation der Mehrkosten resultiert [12]. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Reintervention (>20 %) wurde für die Anwendung der modernen Systeme aus Sicht der Krankenkassen sogar Kostenneutralität demonstriert. □

*Sibylle Michna,  
Nürnberg*

#### Literatur

- 1 The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology: Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/ehi138
- 2 Mudra, et al. Positionspapier zum Einsatz von Medikamenten-freisetzenden Stents bei Patienten mit koronarer Herzkrankung. *Z Kardiol* 2004;93:416-422
- 3 Lansky AJ, et al. Non-polymer based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial. *Circulation* 2004;109:1948-1954
- 4 Moses JW, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315-1323
- 5 Stone GW, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350:221-231
- 6 Grube E, et al. TAXUS VI: Presentation of the trial and clinical outcomes. *EuroPCR Paris 2004, late breaking trials*
- 7 Dawkins K, et al. TAXUS VI: Angiographic results and QCA analysis. *EuroPCR Paris 2004, late breaking trials.*
- 8 Stone GW, et al. 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* 2004;109
- 9 Kereiakes, et al. Durable clinical benefit following CYPHER coronary stent deployment: SIRIUS study 2-year results. *Circulation* 2003;108(Suppl. IV):IV-532A
- 10 NICE (National Institute for Clinical Excellence) (2004) Coronary artery stents (No 71), (replacing Drug eluting stents No 4). <http://www.nice.org.uk>
- 11 Sheldrake, J. (BIBA Medical), Drug-eluting stent penetration in Europe, *Cardiovascular News*, Issue 9 July – September 2004, 20, »DES penetration moves forward in Western Europe«, *Cardiovascular News*, Issue 11 January – March 2005
- 12 Fricke F-U, Pirk O. Kostenanalyse von Drug-Eluting Stents in Deutschland. 70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung, 17.-15. April 2004, Poster 00929
- 13 Stone G, TCT 2004, [www.tctmd.com](http://www.tctmd.com): TAXUS 2-Jahresdaten