

Entwicklung koronarer Stents

Update zu den medikamentenbeschichteten Stents

Koronarstents wurden erstmals 1986 von Ulrich Sigwart und Jacques Puel implantiert. Die Gefässstützen reduzierten das Risiko eines plötzlichen Gefässverschlusses nach Ballondilatation und ebneten den Weg der perkutanen Koronarintervention zu einem der häufigsten medizinischen Eingriffe weltweit.



Les stents coronaaires ont été implantés pour la première fois en 1986 par Ulrich Sigwart et Jacques Puel. Les stents ont réduit le risque d'une occlusion vasculaire soudaine après angioplastie transluminale et ont ouvert la voie d'une intervention coronarienne percutanée à l'une des interventions médicales les plus courantes dans le monde entier.

Die Wirksamkeit unbeschichteter Koronarstents war durch das Risiko der Restenose beschränkt, welche in bis zu einem Drittel aller Patienten einen erneuten Revaskularisationseingriff notwendig machte. Kurz nach der Jahrtausendwende wurden Koronarstents mit antiproliferativen Substanzen vorwiegend aus der Familie der Rapamycin-Analoga beschichtet, welche die neointimale Hyperplasie reduzierten. Dadurch wurde eine effektive Reduktion der Restenoserate erreicht. Die verbesserte Wirksamkeit von medikamentenbeschichteten Stents (drug-eluting stents, DES) im ersten Jahr nach Stentimplantation kam zum Preis eines erhöhten Stentthromboserisikos in der Spätphase. Weiterentwicklungen der Stenttechnologie haben in der Folge auf eine Reduktion des Stentthromboserisikos bei gleichbleibender antihyperproliferativer Wirksamkeit abgezielt (1).

Medikamentenbeschichtete Stents setzen sich aus drei Komponenten zusammen: einem Stentgerüst (Stentplattform), welches für die Radiärkraft verantwortlich ist (1), einer antiproliferativen Substanz zur Reduktion der neointimalen Hyperplasie (2), sowie einer Polymermatrix, welche die Freisetzung der antiproliferativen Substanz über einen Zeitraum von wenigen Wochen bis mehreren Monaten reguliert (3). Technologische Weiterentwicklungen der einzelnen Komponenten haben zur Differenzierung zwischen DES der frühen Generation und DES der neueren Generation geführt (Abb. 1). Die Modifikation medikamentenbeschichteter Stents der neueren Generation beschränkt sich dabei entweder auf nur eine oder auf mehrere Komponenten gleichzeitig.

Antiproliferative Substanz

Medikamentenbeschichtete Stents der neueren Generation verwenden fast ausschliesslich Limus-Analoga als antiproliferative Substanz; dabei unterscheiden sich die verschiedenen Stenttypen allerdings bezüglich Dosierung und Freisetzungskinetik des Medikamentes. Nach Freisetzung der antiproliferativen Substanz verblieben bei medikamentenbeschichteten Stents der ersten Generation das Polymer und das Stentgerüst permanent im Kör-



Prof. Dr. med. Thomas Pilgrim
Bern



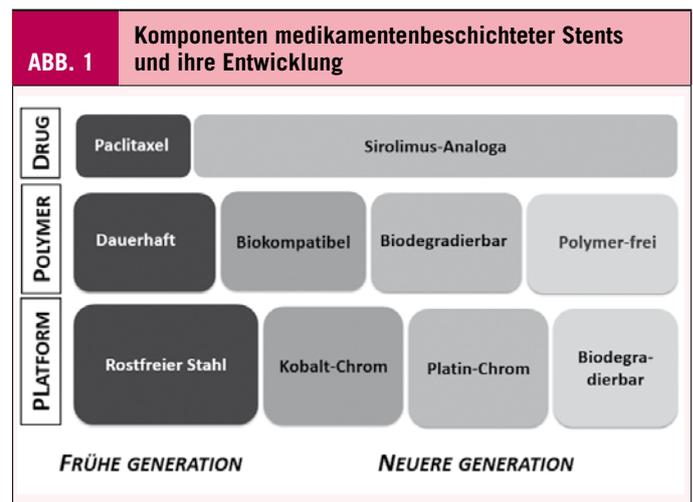
Dr. med. René Vollenbroich
Bern

per. Neuere Generationen medikamentenbeschichteter Stents haben bioresorbierbare und polymerfreie Stents sowie komplett biodegradierbare Gefässstützen hervorgebracht.

Polymermatrix

Die beständige Polymermatrix (Poly n-butyl Methacrylate (PBMA)) medikamentenbeschichteter Stents der frühen Generation wurde in ursächlichen Zusammenhang mit dem Auftreten sehr später Stentthrombosen gebracht. Das Polymer, welches nach Freisetzung des Medikamentes auf dem Stentgerüst verbleibt, kann eine chronische entzündliche Reaktion der Gefässwand unterhalten und dadurch die Einheilung des Stents in die Gefässwand erschweren.

Medikamentenbeschichtete Stents der neueren Generation verwenden biokompatible und biodegradierbare Polymere oder aber verzichten gänzlich auf ein Polymer.



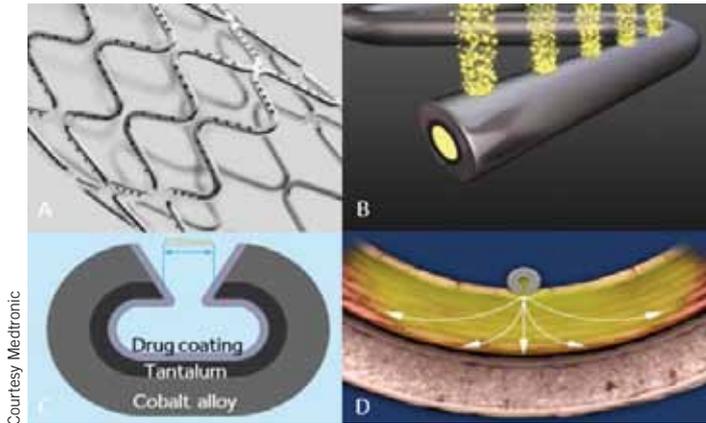


Abb. 2:
A: Der medikamentengefüllte DFS (Drug-Filled Stent) weist 20 µm kleine Löcher an der Stentaussenseite auf, aus welchen Sirolimus in die Gefäßwand entweichen kann (**B**). **C:** Das Stentgerüst besteht aus drei Schichten: die äussere Schicht aus Kobalt bestimmt die Stärke des Stents, die mittlere Tantalschicht ist für die Radioopazität verantwortlich und die innere Schicht beinhaltet die antiproliferative Substanz, welche gleichmässig im Bereich der intervenierten Läsion verteilt wird (**D**).

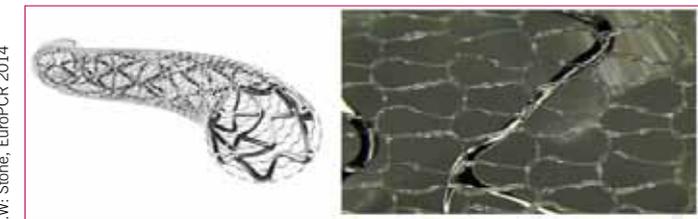


Abb. 4:
 Der MGuard Prime Stent wird zum Schutz vor distalen Embolien bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingesetzt, besitzt eine Strudtdicke von 80 µm und beinhaltet ein feines Netz aus Polyethylenterephthalat. Courtesy InspireMD/MGuard prime stent system clinical trial in patients with acute STEMI II

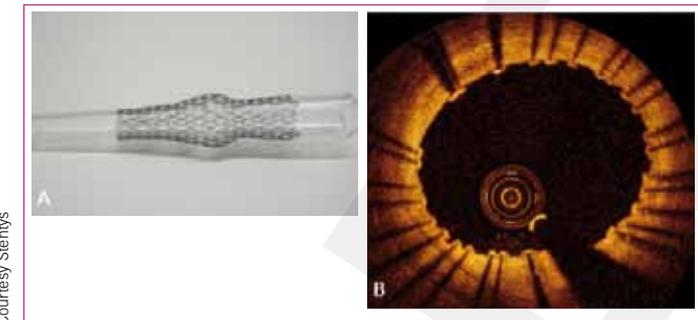


Abb. 5:
A: Der STENTYS Xposition S Stent benutzt als antiproliferative Substanz Sirolimus, wird mittels Ballondilatation entfaltet und passt sich durch sein Nitinolgerüst dem Koronargefäss inklusive möglicher Gefässwandaneurysmen an. **B:** OCT-Bild mit Nachweis einer optimalen Gefässwandapposition

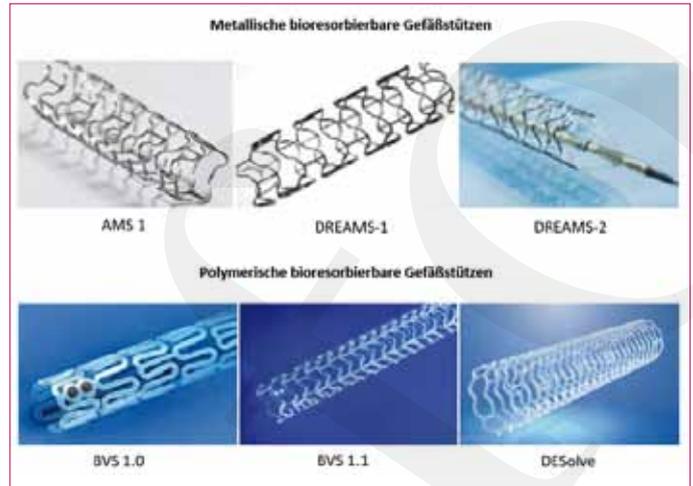


Abb. 3: Übersicht über aktuell verwendete bioresorbierbare Gefässstützen

teten Stents mit biodegradierbarem Polymer im Vergleich zu medikamentenbeschichteten Stents der frühen Generation. Demgegenüber fand sich in einer Metaanalyse von sechs randomisierten Studien ein erhöhtes Risiko für eine Stentthrombose oder einen Myokardinfarkt bei Patienten, welche mit einem medikamentenbeschichteten Stent mit einem biodegradierbaren Polymer behandelt wurden im Vergleich zum Everolimus-beschichteten Stent mit einem biokompatiblen Polymer (4). Die Studienergebnisse dieser Metaanalyse müssen vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Stentgerüste interpretiert werden, mit welchen die Polymere kombiniert wurden. Eine nachfolgende Iteration medikamentenbeschichteter Stents mit biodegradierbarem Polymer kombinierte in der Folge das biodegradierbare Polymer mit einer dünnen Stentplattform aus einer Kobalt-Chrom-Legierung mit einer Stentstrebendicke von lediglich 60–80 µm. In randomisierten Nichtinferioritäts-Studien wie CENTURY II, BIOSCIENCE, EVOLVE II und I-LOVE-IT 2 zeigten sich durchwegs vergleichbare Ergebnisse zwischen biodegradierbaren Polymer- und biokompatiblen Polymer-Stents der neuesten Generation hinsichtlich ischämischer Endpunkte. Langzeitergebnisse dieser Studien sind zum aktuellen Zeitpunkt ausstehend. Eine systematische Review von 158 randomisierten Studien zeigte eine Reduktion erneuter Revaskularisationseingriffe des behandelten Gefässes sowie eine Reduktion definitiver Stentthrombosen bei Patienten, welche mit DES der neueren Generation behandelt wurden im Vergleich zu denjenigen, welche mit DES der frühen Generation oder mit unbeschichteten Stents behandelt wurden. Demgegenüber waren die Raten für Mortalität und für das Auftreten eines Myokardinfarktes über verschiedene Stentgenerationen hinweg vergleichbar (5). Polymerfreie Stents setzen die antiproliferative Substanz über einen Zeitraum von ungefähr einem Monat frei. Das Fehlen einer Polymermatrix eröffnet die Möglichkeit, die erforderliche Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung zu verkürzen. In der LEADERS-FREE Studie zeigte sich eine Reduktion der primären kombinierten Sicherheits- wie auch Effektivitätspunkte zugunsten der polymerfreien Stents im Vergleich zu unbeschichteten Stents. Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko und Kontraindikation für eine prolongierte duale Thrombozytenaggregationshemmung scheinen von polymerfreien Stents demzufolge besonders zu profitieren (6).

Biokompatible Polymere unterscheiden sich bezüglich Zusammensetzung und Dicke von der Polymermatrix medikamentenbeschichteter Stents der ersten Generation. Everolimus-freisetzende Stents mit einer dünnen Kobalt-Chrom Plattform zeigten im Vergleich zu medikamentenbeschichteten Stents der ersten Generation eine Reduktion des Risikos für das Auftreten einer Stentthrombose oder eines Myokardinfarktes. Gleichzeitig zeigte sich eine Reduktion des Stentthrombose-Risikos mit medikamentenbeschichteten

Eine weitere Entwicklung medikamentenbeschichteter Stents, die auf ein Polymer verzichten, ist ein medikamentengefüllter Stent; dieser setzt aus kleinen Poren im Metallgerüst Sirolimus frei und wird aktuell in der REVELUTION-Studie untersucht (Abb. 2).

Stentgerüst

DES der frühen Generation basierten auf einem Stentgerüst aus rostfreiem Stahl mit einer Stentstrebendicke von 130–140 µm. Die Stentstrebendicke wurde in der ISAR-STEREO Studie mit einer erhöhten Restenose-Neigung in Verbindung gebracht (3). Der Ersatz des rostfreien Stahls durch eine Kobalt-Chrom oder Platin-Chrom-Legierung erlaubte eine Halbierung der Stentstrebendicke bei gleichbleibender Radiärkraft. Die Konfiguration mit geschlossenen oder offenen Einheiten der Stentsstreben, welche zu einem Gitternetz zusammengefügt werden, hat zudem Einfluss auf die Flexibilität des Stents.

Vollständig bioresorbierbare Gefässstützen

Parallel zur Entwicklung von DES mit bioresorbierbarem Polymer und dünneren Stentstreben wurden komplett bioresorbierbare Gefässstützen entwickelt. Komplett bioresorbierbare Gefässstützen unterscheiden sich von konventionellen Metallstents bezüglich charakteristischer Eigenschaften (1). Im Gegensatz zu metallischen Stents kann nach Implantation bioresorbierbarer Gefässstützen eine Wiederherstellung der physiologischen Vasomotilität im Bereich des gestenteten Segmentes dokumentiert werden (2). Bioresorbierbare Gefässstützen haben das Potential, die vaskuläre Pulsatilität im Bereich des behandelten Segmentes wiederherzustellen und damit die Stabilität des Gefässes zu verbessern (3). Die Auflösung der Gefässstütze und eine Regression von Plaquematerial kann zu einer Vergrößerung des Gefässdurchmessers im Verlauf der Zeit führen («late lumen enlargement») (4). Darüberhinaus wurde nach Implantation die Bildung einer sogenannten «Neocap» als Zeichen der Wiederherstellung der Gefässintegrität beschrieben.

Vom strukturellen Aufbau her können polymerische von metallischen Gefässstützen unterschieden werden. Polymerische bioresorbierbare Gefässstützen bestehen überwiegend aus Milchsäure

(Absorb BVS, Abbott Vascular; DESolve 100, Elixir Medical Corporation), metallische hingegen aus Magnesium (Dreams/seit 2016 Magmaris, Biotronik) (Abb. 3). Bisher haben der Everolimus-freisetzende Absorb BVS sowie die Novolimus-freisetzende DESolve 100 Gefässstütze eine Zulassung für den europäischen Markt. In einer Metaanalyse von sechs randomisierten Studien, welche Everolimus-freisetzende bioresorbierbare Gefässstützen mit Everolimus-freisetzenden DES verglichen, zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine subakute Stentthrombose für Patienten mit bioresorbierbaren Gefässstützen im Vergleich zu konventionellen Metallstents bei vergleichbaren Raten erneut notwendiger Revaskularisationseingriffe (7).

Weitere Entwicklungen

Der Combo-Stent verwendet eine CD34-Antikörperschicht, welche die Endothelialisierung der Stentstreben verbessern soll, und wird derzeit in klinischen Studien untersucht. Neben den oben erwähnten Koronarstents gibt es Nischenprodukte für besondere Indikationen. So bietet das MGuard-System mit seinem ultradünnen Netz aus Polyethylenterephthalat insbesondere bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt einen gewissen Schutz vor peripherer Embolisation von thrombotischem Material (Abb. 4). Die selbstexpandierende Stentys Gefässstütze passt sich demgegenüber während der Implantation dem Gefäss an, um einer Malapposition vorzubeugen (Abb. 5). Auch hier sind Ergebnisse aus laufenden Studien ausstehend.

Prof. Dr. med. Thomas Pilgrim

Dr. med. René Vollenbroich MPP

Leitender Arzt Kardiologie, Departement für Herz und Gefässe
Inselspital Bern, 3010 Bern
thomas.pilgrim@insel.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Medikamentenbeschichtete Stents der neuen Generation unterscheiden sich von medikamentenbeschichteten Stents der ersten Generation durch die Verwendung von biokompatiblen und biodegradierbaren Polymeren in Kombination mit ultradünnen metallischen Stentplattformen aus Kobalt-Chrom oder Platin-Chrom-Legierungen.
- ◆ Medikamentenbeschichtete Stents der neuesten Generation, welche aktuell im klinischen Alltag benutzt werden, weisen eine hervorragende Sicherheit und Effektivität auf und sind sowohl medikamentenbeschichteten Stents der ersten Generation wie auch unbeschichteten Stents für alle Indikationen überlegen.
- ◆ Vollständig bioresorbierbare Gefässstützen eignen sich bisher vor allem für einfache Läsionen und haben das Potential, die Gefässintegrität nach Resorption der Gefässstütze wiederherzustellen. Metaanalysen weisen allerdings auf ein erhöhtes Stentthromboserisiko im Vergleich zu metallischen medikamentenbeschichteten Stents hin.

Messages à retenir

- ◆ Les stents enrobés de médicament de la nouvelle génération diffèrent des stents enrobés de médicament de la première génération grâce à l'utilisation de polymères biocompatibles et biodégradables en combinaison avec des plates-formes métalliques ultra-minces de chrome cobalt ou des alliages de platine-chrome.
- ◆ Les stents enrobés de médicament de la dernière génération, qui sont actuellement utilisés dans la pratique clinique, ont une excellente sécurité et sont supérieurs aux stents enrobés de médicament de première génération ainsi qu'aux stents non enrobés pour toutes les indications.
- ◆ Les stents entièrement biorésorbables à ce jour sont principalement adaptés pour les lésions simples et ont le potentiel de restaurer l'intégrité vasculaire après la résorption du stent. Cependant, les méta-analyses indiquent un risque accru de thromboses de stent par rapport aux stents à élution de médicaments métalliques.

Referenzen

1. Stefanini GG, Holmes Jr DR. Drug-eluting coronary-artery stents. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(3):254-65.
2. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859.
3. Pache J, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STERO-2) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(8):1283-8.
4. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, et al. 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.
5. Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *European heart journal*. 2015 2015-10-07 00:00:00;36(38):2608-20.
6. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2038-47.
7. Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 2016;387(10018):537-44.