

Resorbierbare Stents

Philip Urban

Département Cardiovasculaire, Hôpital de la Tour, Meyrin-Genève

Stents werden bereits seit mehr als zwanzig Jahren verwendet [1] und bilden heute einen wesentlichen Bestandteil aller perkutanen koronaren Interventionen. Sie haben die Sicherheit dieser Interventionen hoch signifikant erhöht, den Übergang zur notfallmässigen aortokoronaren Bypassoperation gesenkt und sich auch auf die Ausbildung von Restenosen günstig ausgewirkt [2]. Die seit sechs Jahren in die klinische Praxis eingeführten aktiven oder sogenannten «drug eluting stents» (DES) [3, 4], deren Oberfläche mit einem entzündungshemmenden Medikament beschichtet ist, das die endoluminale Fibrosierung hemmt, hatten einen bedeutenden Einfluss auf den Restenosierungsprozess: Das Risiko eines symptomatischen Stenoserezidivs, das für nichtbeschichtete Stents aus Edelmetall, sogenannte «bare metal stents» (BMS), rund 20% beträgt, konnte mit den besten DES auf ungefähr 5% gesenkt werden. Diese Verlangsamung der endoluminalen Vernarbung hat ihren Preis, indem das Risiko von thrombotischen Spätkomplikationen für DES wahrscheinlich leicht erhöht ist (0,2 bis 0,6% jährlich während der ersten Jahre nach der Implantation) [5, 6].

Die meisten DES entfalten ihre Wirkung in der Gefässwand während der ersten Wochen. Einzelne der neusten Modelle enthalten auch ein biologisch abbaubares Polymer. Erste Ergebnisse mit dem NOBORI-Stent sind nach neun Beobachtungsmonaten sowohl bezüglich Wirksamkeit als auch in Bezug auf die Sicherheit sehr ermutigend, indem die Restenoserate, die eine Reintervention erforderte, 1,3% der Patienten betraf und während der Beobachtungszeit keine Stentthrombose auftrat [7]. Mehrere Gruppen haben sich mit der Verwendung von vollständig resorbierbaren Stents befasst, bei denen einige Monate nach der Intervention in der Arterienwand kein Fremdkörper mehr nachweisbar ist.

Für ein solches Vorgehen gibt es zahlreiche theoretische Vorteile:

- günstiger Einfluss auf das Risiko der Spätthrombose möglich;
- kein mechanisches Hindernis für den Wiederaufbau der Arterienwand;
- durch metallische Stents induzierte Artefakte im CT und MRI fehlen;
- Implantation eines aortokoronaren Bypass in der vorher gestenteten Zone möglich;
- vermeiden von «Sandwich-Stents» im Fall einer Restenose usw.

Bis heute wurden zwei Richtungen verfolgt: einerseits der Magnesiumstent [8] und andererseits der Stent aus Polymeren [9, 10]. Beide haben kein

Metallgerüst. In einer Pilotstudie haben Erbel et al. kürzlich Magnesiumstents evaluiert und die Ergebnisse im «Lancet» veröffentlicht. 63 Patienten mit einer koronaren Eingefässerkrankung wurden behandelt. Die Kurzzeitergebnisse waren befriedigend: kein Myokardinfarkt und keine Früh- oder Spätthrombose. Die Restenose dagegen war ziemlich häufig und erforderte im Bereich der betroffenen Läsion eine Reintervention in 24% der Fälle nach vier Monaten und in 45% nach einem Jahr. Den Autoren gemäss sind die Ergebnisse mit einem resorbierbaren Magnesiumstent vermutlich denjenigen mit einem BMS vergleichbar. Zurzeit wird eine verlängerte Kinetik des Magnesiumabbaus untersucht. Im Übrigen dürfte dieses Vorgehen in der laufenden klinischen Praxis nur dann eine realistische Wahl darstellen, wenn der Magnesiumstent mit einem Medikament kombiniert bzw. beschichtet wird, das den Prozess der Intima-fibrose aktiv beeinflusst.

Mehrere Stents, die aus biologisch resorbierbaren Polymeren bestehen, wurden ebenfalls evaluiert, wovon hier zwei der bekanntesten erwähnt werden. Der Igaki-Tamai-Stent besteht aus einem L-Laktat-Polymer [9] und zeigt ermutigende erste Ergebnisse. 84 Stents wurden in 63 Läsionen von insgesamt 50 Patienten implantiert. Während der darauf folgenden Beobachtungszeit von vier Jahren wurde eine Stentthrombose (2%) beobachtet, und bei neun Patienten (18%) war eine Reintervention im Bereich der ursprünglich behandelten Läsion erforderlich. In der ABSORB-Studie [10] wurde ein anderer Polylaktatstent evaluiert, der in diesem Fall mit einem gegen die Restenosierung aktiven Medikament (Everolimus) imprägniert war. 30 ausgewählte Patienten mit einfachen Läsionen wurden behandelt. Die Behandlung war bei allen Patienten technisch erfolgreich. Bei einem Patienten (3,3%) kam es zu einer Restenose, welche eine Reintervention erforderte, und Stentthrombosen traten keine auf. Der «late loss» (ein Mass für die Intensität des Restenosierungsprozesses) betrug 0,44 mm, was ungefähr einer Verdoppelung des Werts für die besten DES und der Hälfte des Werts für BMS entspricht.

Insgesamt sind diese Ergebnisse viel versprechend, obwohl der «late loss» ein wenig enttäuschend ist und zu einem guten Teil eine ungenügende mechanische Abstützung der Gefässwand widerspiegelt. Die klinische Anwendbarkeit des Konzepts ist erwiesen, und der Stent scheint keine grösseren unvorhersehbaren Risiken darzustellen. Dagegen muss man zugeben, dass es sich noch um sehr begrenzte Serien handelt, dass die

Patienten sehr streng selektioniert wurden und dass die Ergebnisse heute bestenfalls mit denjenigen von BMS vergleichbar und bezüglich ihrer Wirksamkeit auf eine Restenose denjenigen mit den gegenwärtig verfügbaren DES unterlegen sind. Als mögliche Limitationen sind festzuhalten: 1) die im Vergleich zu metallischen Endoprothesen (BMS und DES) mittelmässigen mechanischen Eigenschaften der Stents aus Polymeren; 2) die Möglichkeit einer durch die Resorption des Stents induzierten Entzündung; 3) der mögliche Wirkungsverlust, verbunden mit dem vorzeitigen Wegfall der Abstützung der Gefässwand. Zudem

scheint es evident, dass nur die Kombination eines resorbierbaren Stents mit einem Medikament, das den Vernarbungsprozess aktiv beeinflusst, eine wirklich glaubwürdige therapeutische Option darstellen wird.

Abschliessend ist zu Beginn des Jahres 2008 festzuhalten, dass die resorbierbaren Stents eine interessante, aber noch ungenügend dokumentierte Behandlungsmöglichkeit darstellen. Man wird sich vorerst darauf beschränken, die weiteren Entwicklungen, welche sich in diesem stark expandierenden Bereich abzeichnen, aus der Nähe zu verfolgen.

Literatur

- 1 Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987;316(12):701-6.
- 2 Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(8):489-5.
- 3 Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban-Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1773-80.
- 4 Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet.* 2007;370(9591):937-48.
- 5 Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Kaiser C, Valgimigli M, Kelbaek H, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1030-9.
- 6 Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study. *Lancet.* 2007;369(9562):667-78.
- 7 Chevalier B. Etude NOBORI I. Données présentées au «Trans-Catheter Therapeutics» Octobre 2007, Washington (<http://www.tctmd.com>).
- 8 Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, Bonnier J, de Bruyne B, Eberli FR, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet.* 2007;369(9576):1869-75.
- 9 Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation.* 2000;102(4):399-404.
- 10 Serruys PW, Ormiston J, et al. Etude ABSORB. Présentation à Euro-PCR, Barcelone, Mai 2007 (<http://www.europcronline.com>).

Korrespondenz:
Dr Philip Urban
Département Cardiovasculaire
Hôpital de la Tour
Av. Maillard 1
CH-1217 Meyrin-Genève
philip.urban@latour.ch

Fragen an die Herstellerfirma Biotronik

1. Denken Sie, dass Sie die radiale Kraft von resorbierbaren Stents unmittelbar nach der Implantation und während der ersten Wochen danach verbessern können?

Unsere Bestrebungen zielen darauf ab, mit unserem resorbierbaren Magnesiumstent eine radiale Kraft zu erreichen, die derjenigen der bare metal stents vergleichbar ist.

2. Stellt die vollkommene Strahlentransparenz eines Stents einen Nachteil dar für die Lokalisation während und nach der Implantation, oder im Falle einer unerwünschten Embolisation?

Die erste Generation unserer Stents gab keine Artefakte bei MRI- und CT-Untersuchungen, war ohne Markierungen und auf dem konventionellen Röntgenbild unsichtbar. Für eine breitere Vermarktung wären Markierungen günstig, was den Stent radiologisch sichtbar und seine Platzierung und das (invasive) Follow-up einfacher machen würde.

3. Wie können ein gutes Profil und eine genügende Flexibilität des auf den Ballon aufgetragenen Stents mit einer radialen Kraft in Einklang gebracht werden, welche mit derjenigen

der gegenwärtig verwendeten BMS aus Edelstahl oder Kobalt-Chrom vergleichbar ist?

Der Biotronik-Stent besteht aus einer Metalllegierung, nicht einem resorbierbaren Polymer. Biotronik investiert weiterhin in seine Magnesium-Technologie, da Stents auf Metallbasis ein besseres Profil in Bezug auf mechanische Eigenschaften und Sicherheit aufweisen als die bisher bekannten Polymerstents.

Die mechanischen Eigenschaften des Basismaterials Magnesium, kombiniert mit einem massgeschneiderten Stent-Design und Einführungssystem, ermöglichen die Entwicklung eines resorbierbaren Stents, der bezüglich Profil und radialer Kraft dem permanenten Metallstent vergleichbar ist.

4. Welches ist die optimale Resorptionsrate eines Stents nach erfolgter Implantation?

Die ideale Resorptionsrate ist immer noch unbekannt. Ein als «resorbierbar» bezeichneter Stent sollte innerhalb von maximal zwei Jahren resorbiert sein. Die erste Generation der AMS war innerhalb einiger Monate vollständig resorbiert und zeigte viel versprechende Resultate in der Anwendung beim Menschen. Zukünftige Generationen mit langsamerer Resorption und optimiertem Design sind zur Zeit in Entwicklung.

Korrespondenz:
Biotronik AG
Ackerstrasse 6
CH-8180 Bülach
ana.nunes@biotronik.com