

indiziert, die optimale Dauer der dualen Plättchenaggregationshemmung nach DES-Implantation ist allerdings unbekannt [5].

Auf dem Boden der aktuellen Datenlage können nur Experten-Meinungen ausgesprochen werden. Eine unterschiedliche Empfehlung, wie zum Beispiel drei Monate für Cypher (Sirolimus beschichteter Stent) und sechs Monate für Taxus (Paclitaxel beschichteter Stent), ist wissenschaftlich nicht belegt und für die behandelnden Ärzte verwir-

rend, und sie birgt das Risiko einer unzureichenden Plättchen-Hemmung [2]. Die deutschen und die europäischen kardiologischen Fachgesellschaften empfehlen nach DES Clopidogrel 75 mg + ASS für die Dauer von 6 bis 12 Monaten [1;6]. Aktuellere Empfehlungen US-amerikanischer Experten legen sich auf 12 Monate fest [4].

In einer Anhörung forderte die US Food and Drug Administration dringlich prospektive Untersuchungen zu diesem Thema [4]. Weiterhin ist es wich-

tig, existierende alternative Interventionsmöglichkeiten zur Verringerung der Restenose weitergehend zu untersuchen [7].

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jan Reil  
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs,  
Homburg/Saar  
E-Mail: ulrich@laufs.com

## Literatur

1. Silber S, Böhm M, Gottwick M et al. Akutes Herzinfarktrisiko bei mangelnder Clopidogrelgabe nach koronarer Stentimplantation. *Dtsch Arztebl* 2007; 103: A 2863–2868.
2. Smith SC, Jr., Feldman TE, Hirshfeld JW, Jr. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: e166–e286.
3. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584–2591.
4. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813–818.
5. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159–168.
6. Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for percutaneous coronary intervention of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804–847.
7. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon interventions. The Task Force for Percutaneous catheter. *N Engl J Med* 2006; 355: 2113–2124.

## Beschichtete oder unbeschichtete Stents – der Stand der Diskussion heute

Gerald S. Werner

Beschichtete Stents (DES) stellen einen erheblichen Fortschritt der interventionellen Kardiologie dar. Ihr Potential kommt aber nur bei komplexen Stenosen mit hoher Wiederverengungsgefahr zum Tragen. Die Notwendigkeit einer 6 – 12-monatigen Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel erfordert eine sorgfältige Abklärung vor dem Eingriff, und gegebenenfalls die Beschränkung auf unbeschichtete Stents (BMS) oder die Koronarby-pass-Operation als Alternative. Die zunehmende Zahl der verfügbaren DES, teils ohne bewiesene Wirksamkeit, verlangt ein hohes Maß an ärztlicher Verantwortung für den kriti-

schon Einsatz und die Aufklärung der Patienten.

Mit viel Euphorie war die Einführung der medikamentenbeschichteten Stents (drug-eluting stents – DES) nach den ersten Wirksamkeitsstudien an damals noch kleinen Patientenzahlen (RAVEL<sup>1</sup> für den Cypher-Stent, Taxus II für den Taxus-Stent) erwartet worden. Nach der Markteinführung 2002 und 2003 folgten größere Studien mit grundsätzlicher Bestätigung der ersten Ergebnisse. In Deutschland war die Verbreitung dieser neuen Produkte letztlich vor allem durch die deutlich höheren Kosten gegenüber den unbeschichteten Stents (baremetal stents – BMS) gebremst. Ein

BMS kostet derzeit ca. 200 Euro, der DES ca. 800 – 1.000 Euro netto. Der Einführungspreis der DES lag im Jahre 2003 bei ca. 3.000 Euro.

In Großbritannien wurden die Vorteile der DES rasch in entsprechende nationale Versorgungsleitlinien umgesetzt, in der Schweiz gab es früh eine nahezu vollständige Umstellung von BMS auf DES. Der Titel dieses Artikels wäre vor zwei Jahren nicht mehr zeitgemäß gewesen. Erst durch die Ereignisse beim Europäischen Kardiologen Kongress 2006 in Barcelona mit den Berichten über erhöhte Stent-Thromboseraten und damit auch Sterblichkeit kam der Vormarsch der DES ins Stocken. Später

wurde die Diskussion durch die Schwedischen Registerdaten (SCAAR) mit scheinbarer Übersterblichkeit bei DES Patienten noch verstärkt, und führte zusammen mit den Ergebnissen der COURAGE-Studie tatsächlich zu einer merklichen Reduktion der interventionellen Eingriffszahlen und des DES Einsatzes in den USA.

Im Herbst 2006 kam es bereits zu einer Art „Gegenoffensive“ durch die Präsentation der patientenbasierten Neuanalyse der Daten aus den Cypher und Taxus-Studien auf dem international größten interventionskardiologischen Kongress (TCT) in Washington mit einer günstigeren Aussage über die DES-Sicherheit, und letztlich bestätigte die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) die in den USA verfügbaren Cypher und Taxus-Stents.

Im Jahr 2007 scheinen sich die Wogen weiter geglättet zu haben. Erstmals wurden jetzt einige Populations-basierte Register vorgestellt mit Hinweisen auf eine signifikante Reduktion der Mortalität durch DES im Vergleich zu BMS, beispielsweise in West-Dänemark und in Massachusetts mit mehreren Zehntausend Patienten. Ergänzt wird dies durch die aktualisierten Daten des schwedischen SCAAR-Registers mit einem Verschwinden der DES-Übersterblichkeit ab 2005 trotz größerer Gesamteinsatzzahl der DES. Während die Schlagzeile nach dem ESC 2006 lautete: „Erhöhen DES die Sterblichkeit?“ war die Schlagzeile des TCT 2007: „Senken DES die Sterblichkeit?“ Beide Interpretationen entbehren derzeit einer zweifelsfreien Datenbasis gemessen an strengen Studienkriterien. Dies wird nicht verbessert durch die inflationäre Zahl von Metaanalysen in höchstrangigen Journalen mit häufig konträren Ergebnissen, in denen verschiedene Mixturen der verfügbaren Studien unterschiedlichster Qualität und Validität zu einem größeren Brei gemischt werden, der aber damit nicht erkenntnisreicher wird. Lobend zu erwähnen ist hier das kürzlich veröffentlichte Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, das in einer sorgfältigen Zusammenstellung aller verfügbaren Stent-Studien eine Bewertung der aktuellen Datenlage durchgeführt hat [1].

Nach diesem Rückblick stellt sich die Frage, wo wir heute in der Bewertung der DES als medizinische Innovation

stehen. Unter den vielen offenen Fragen sollen nur einige wenige herausgehoben werden, nämlich: Wer sollte einen DES erhalten? Wie lange sollte die teure kombinierte Antiaggregationstherapie erfolgen? Welche zukünftige Entwicklungen sind zu erwarten?

### **DES nicht für jeden Patienten**

Alle Vergleichsstudien zwischen DES und BMS bestätigen unabhängig von den eingesetzten Stents, dass der relative Nutzen der DES für die Verhinderung von Re-Interventionen oder Komplikationen am größten bei komplexen Stenosen ist. Ein unkritischer Einsatz ist weder medizinisch noch ökonomisch sinnvoll [2]. Der Zugewinn an Ereignisfreiheit gegenüber BMS ist bei Stentgrößen über 3,0 mm und Stentlängen unter 15 mm nicht mehr relevant, und entsprechende Läsionen (kurzstreckige Stenosen in großen Gefäßen) sollten nicht mit DES behandelt werden.

Andererseits stößt der Anwender an die durch die Industrie vorgegebene oft willkürliche Grenze der offiziellen Indikationsbeschreibung der DES. Die Läsionen, für die wir uns den größten Nutzen erwarten, bestätigt durch zahlreiche nichtrandomisierte Studien, sind meist nicht in den Zulassungsstudien enthalten gewesen. Langstreckige Läsionen, die multiple Stents erfordern würden, dürften also gemäß der „Beipackzettel“ der meisten Stents nicht behandelt werden. Das Paradoxon wird offensichtlich bei dem Indikationsgebiet chronischer Gefäßverschluss, der eindeutig als DES Indikationsbereich von der DGK empfohlen wird. Nur ein Hersteller (Taxus Stent; Boston Scientific) hat dies als zugelassene Indikation in Europa aufgenommen, nicht aber in den USA; eine randomisierte Studie existiert nicht. Dagegen ist ein chronischer Gefäßverschluss für den Cypher-Stent, von dem die bisher einzige randomisierte und erfolgreiche Studie zu dieser Indikation vorliegt, durch den Hersteller (Cordis, Johnson & Johnson) (noch) nicht freigegeben. Diese Anmerkungen sollen nicht rechtfertigen, dass in der tatsächlichen klinischen Praxis die angegebenen Indikationen der Stents nicht beachtet werden, aber folgt man den Überlegungen über zunehmender Effektivität der DES bei höherer Komplexität, besteht eine

gute Rationale sich in der Mehrzahl der Fälle außerhalb der offiziellen Indikationsbereiche zu bewegen.

### **Medikamentöse Begleittherapie**

Trotz der abgeschwächten Sicherheitsdiskussion besteht kein Zweifel über die latente Gefahr der späten Stentthrombose. Über die Inzidenz wird noch gestritten, sie dürfte aber je nach Läsionskomplexität zwischen 0,3 und 1,0 % pro Jahr liegen. Bisher ist noch kein Rückgang innerhalb der beschränkten Nachbeobachtungszeiten erkennbar. Also muss bei der Anwendung gesichert sein, dass zumindest die erste gefährliche Phase von sechs Monaten nach der DES-Implantation durch eine verlässliche kombinierte Therapie mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel begleitet werden wird. Damit obliegt dem Kardiologen eine sorgfältige Abklärung potentieller Bedenken gegen eine solche Therapie, z. B. bevorstehende operative Eingriffe, Begleiterkrankungen etc. Auch die Notwendigkeit gleichzeitiger Antikoagulation würde in der dann notwendigen Dreifach-Therapie (Aspirin, Clopidogrel, Coumadin) zu erhöhter Blutungsgefahr führen, und erfordert eine zusätzliche Abwägung.

Es muss daher bereits vor der Intervention mittels DES mit dem Patienten geklärt werden, welche Therapiemöglichkeiten und welche Optionen oder Einschränkungen bestehen, die möglicherweise gegen einen DES Einsatz sprechen, falls er indiziert wäre. An dieser Stelle soll auf die Problematik der Resistenz gegenüber ASS oder Clopidogrel nur hingewiesen werden (Die sogenannte „ASS-Resistenz“, AVP, Band 35, Ausgabe 2, März 2008, Seite 27). Ob alternative Thrombozyten-Aggregationshemmer wie das in den TIMI-38 Studien erfolgreiche Prasugrel die Situation verbessern, ist noch unklar.

Ein Teil des späten Thromboserisikos ist allerdings auch durch ungenügende Stentimplantationstechnik verursacht. Die seit vielen Jahren verfügbare Möglichkeit des intravaskulären Ultraschalls kann hier zur Kontrolle und Optimierung der Stentexpansion erfolgreich eingesetzt werden, insbesondere ist dies bei den kritischen Interventionen

nen am ungeschützten Hauptstamm zu empfehlen.

Eine Verlängerung der Clopidogrel Einnahme über sechs Monate hinaus auf jetzt zwölf Monate, wie in den US-Empfehlungen, ist durch keine Studie überzeugend belegt, hat aber auch – bei besonders gefährdeten Patienten – Eingang in das deutsche Positionspapier gefunden [1]. Eine Gabe über zwölf Monate hinaus entbehrt jeder Datengrundlage und kann nicht ernsthaft empfohlen werden. Wer eine dauerhafte ASS und Clopidogrel-Gabe wegen einer Stentimplantation vorschlägt oder für erforderlich hält, sollte diesem Patienten eher alternative Therapien wie die Bypass-Operation empfehlen.

### Was bringt die Zukunft

Im Jahr 2008 werden erste Ergebnisse von Studien veröffentlicht werden, die den Einsatz der DES in einigen wichtigen Indikationsbereichen überprüfen, so etwa die HORIZONS-Studie bei akutem Infarkt, und die SYNTAX-Studie über den Vergleich mit der Bypasschirurgie bei komplexer Mehrgefäßerkrankung einschließlich von Hauptstamm-läsionen. Diese Resultate werden mit großem Interesse erwartet. In der weiteren Zukunft wünscht man sich DES, die ähnlich wirksam wie die bisherigen sein sollten, aber mit einer höheren Sicherheit. Leider basiert die auf über 20 angestiegene Zahl in Europa inzwischen verfügbarer DES nicht auf einem solchen Fortschritt. Hier zeigt sich vielmehr die Schwäche des Europäischen Zulassungssystems.

Die CE-Zertifizierung belegt nicht die Wirksamkeit des Produktes, sondern nur die Einhaltung produktionstechnischer Qualitätsmerkmale. Die wenig-

ten dieser Stents haben ihre Wirksamkeit in Studien belegt. Der erfolgreiche Therapieeffekt beruht auf dem Zusammenspiel von Wirkstoff in ausreichender Dosis mit adäquater Freisetzungskinetik aus einem biologisch verträglichen Träger (Polymer). Bei der Auswahl eines neuen Stents muss jeder Arzt auch bei gültiger CE-Zulassung<sup>2</sup> seine ärztliche Verantwortung dem Patienten gegenüber ausüben und nur in unzweifelhaften Studien bewährte Stents wählen.

Auch die Erstattung der beschichteten Stents durch die Kostenträger sollte auf der tatsächlich belegten Wirksamkeit und nicht der CE Zulassung basieren. Erfüllt einer der neuen Stents bisher die anfangs genannten Ziele gleicher oder sogar besserer Effektivität und höhere Sicherheit? Dies muss mit Nein beantwortet werden. Die scheinbar erhöhte Sicherheit bei etwas geringerer Wirksamkeit mit dem Zotarolimus-Stent (Endeavor; Medtronic) ist nicht belegt, und der neuere Everolimus-Stent (Promus [Boston Scientific]/Xcience V [Abbott Vascular]) hat bei erhöhter Wirksamkeit noch keine Verbesserung der Sicherheit belegen können. Insgesamt ist das Problem aller neuen Stents, dass eine ausreichende Bewertung erst nach mehr als zwei Jahren erfolgen kann, und dass wir letztlich auch die erste Stentgeneration hinsichtlich ihrer Langzeiteffekte noch nicht abschließend beurteilen können bei maximal fünf Jahren Beobachtungsdauer.

Die Frage stellt sich, ob die Kombination von Medikament mit Stent ein unabdingbares Wirkprinzip bleiben muss. Eine neue Entwicklung zielt auf resorbierbare Stents, bisher aber ohne überzeugende Ergebnisse. Eine weitere vielversprechende Entwicklung ist ein mit Paclitaxel-beschichteter Ballon, dessen Effekt kürzlich in mehreren kleinen,

aber randomisierten Studien (PACCOCATH; PEPCAD I und II) belegt wurde. Dieses Behandlungsprinzip scheint sich bei der BMS-Stentrestenose zu bewähren [3], und möglicherweise auch als Primärtherapie in Kombination mit BMS.

<sup>1</sup> Über die Studienakronyme können weitere Informationen aus dem Internet geholt werden.

<sup>2</sup> CE = Communauté Européenne; franz. für „Europäische Gemeinschaft“. Jedes am europäischen Stromnetz betriebene elektrische Gerät muss eine CE-Zulassung besitzen. Das bedeutet, ALLE Elektrogeräte verfügen über die CE-Zulassung. Sie sagt nichts über die Wirksamkeit eines Gerätes aus.

#### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Gerald S. Werner,  
Darmstadt  
E-Mail:  
gerald.werner@klinikum-darmstadt.de

#### Literatur

1. Silber S, Borggrefe M, Böhm M et al. Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenen Koronarstents (DES). *Der Kardiologe* 2008; 1: 84–111.
2. Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A et al. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events in the Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis. *Lancet* 2007; 370: 1552–1559.
3. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006; 355: 2113–2124.