

### Zweite Generation Drug-eluting Stents: XIENCE V

# Weniger Ereignisse dank rascher Endothelialisierung

**MÜNCHEN – Drug-eluting stents (DES) konnten die mit reinen Metallstents (BMS) assoziierte Restenose-Rate von 20 bis 30% auf unter 10%<sup>1</sup> drücken. Mit DES der zweiten Generation, die sich durch eine optimierte Wirkstoff-Freisetzung auszeichnen, lässt sich die Rate kardiovaskulärer Ereignisse kurz- und langfristig noch niedriger halten als mit den DES der ersten Generation.**

Die Neointima-Proliferation als Ursache für die Restenose konnte durch die Sirolimus- und Paclitaxel-freisetzenden Stents der ersten Generation (SES, PES) zwar gut kontrolliert werden. Dafür rückte ein neues Problem in den Fokus: Der Heilungsprozess und die Endothelialisierung verlaufen deutlich verzögert. Während ein BMS nach etwa vier Monaten komplett von Endothel überwachsen ist, bleiben bei den DES der ersten Generation erhebliche Anteile lange Zeit dem Blutstrom exponiert. Auch nach ein bis zwei Jahren findet sich zwischen den Streben noch Fibrin als Zeichen für den noch immer nicht abgeschlossenen Heilungsprozess.

Eine unvollständige Endothelialisierung jedoch begünstigt das Auftreten von späten Stent-Thrombosen, wie **Professor Dr. Renu Virmani**, Gaithersburg/MD, ausführte. Dieses Problem zu lösen, war ein wichtiges Ziel, welches die Entwicklung der DES der zweiten Generation wie das Everolimus-freisetzende

Stent System (EES) XIENCE V der Firma Abbott Vascular verfolgte, sagte Prof. Virmani. Es ging vor allem darum, die rasche Endothelialisierung zu fördern, ohne die Proliferation der glatten Muskelzellen exzessiv zu hemmen.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen ging hervor, dass die Endothelialisierung bei gleichem Effekt auf die Neointima-Proliferation besser funktioniert, wenn initial eine hohe Dosis verfügbar ist und später weniger Wirkstoff abgegeben wird.<sup>2</sup>

Man entwickelte deshalb eine Stentstruktur mit deutlich dünneren Streben im Vergleich zu den DES der ersten Generation. Dünnere Streben ermöglichen eine bessere Wirkstoff-Freisetzung und verursachen vermutlich auch einen geringeren Flurschaden bei der Implantation, so Prof. Virmani. Auch das Coating-Polymer von XIENCE V mit seiner glatten Oberfläche und homogenen Wirkstoffverteilung trägt dazu bei. Es stellt zudem einen wesentlich geringeren Ent-

zündungsreiz dar als verwendete Polymere anderer DES.<sup>3</sup>

Die Streben des EES sind 81 µm dick, die Beschichtung misst 7,8 µm. Zum Vergleich: Der SES weist eine Strebenstärke von 140 µm und eine Coatingschicht von 12,6 µm und der PES 132 µm, respektive 19,6 µm auf.

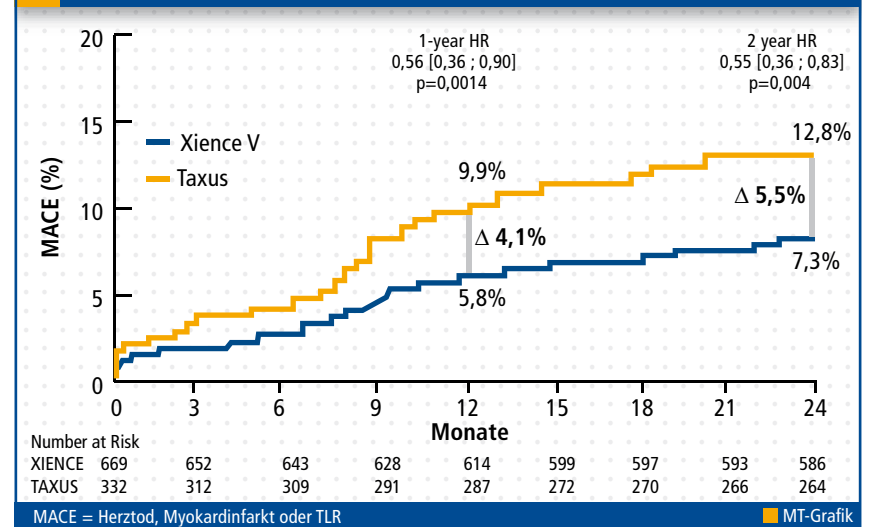
Etwa 80% der Gesamtmenge von Everolimus werden in vivo aus dem EES bereits in den ersten 30 Tagen freigesetzt, betonte Prof. Virmani. Zusammenfassend erwähnte Virmani, dass aufgrund des verzögerten Heilungsprozesses von erst Generation DES, die DES der zweiten Generation im Vergleich vermutlich sicherer und biokompatibler sind.

#### Das SPIRIT-Studienprogramm

In SPIRIT FIRST wurde XIENCE V an Koronarpatienten zunächst mit dem Multi-Link Vision Metallstent verglichen. Bei XIENCE V fand sich nach sechs Monaten ein In-stent Lumenverlust von nur 0,10 mm, beim Metallstent von 0,87 mm. Kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb von zwei Jahren waren mit XIENCE V wesentlich seltener.<sup>4</sup>

In zwei grossen unabhängigen Studien gelang es in der Folge, gegenüber dem PES einen signifikanten Vorteil in der Häufigkeit grösserer

### Grössere koronare Ereignisse (MACE) nach 2 Jahren (SPIRIT III)<sup>8</sup>



kardiovaskulärer Ereignisse unter Beweis zu stellen, wie **Professor Dr. med. Eberhard Grube**, Siegburg, erklärte. Eine Metaanalyse der Ergebnisse von SPIRIT II<sup>5,6</sup> und SPIRIT III<sup>7</sup> dokumentierte signifikant geringere Ereignisraten bereits in den ersten 30 Tagen. Zum Beispiel traten Myokardinfarkte mit einer Häufigkeit von 1,0% vs 2,9% auf. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion um 66% (p=0,02) zugunsten von XIENCE V.

Langzeitdaten von SPIRIT III<sup>8</sup> zeigen, dass eine Revascularisierung des Zielgefässes (TVF) in der XIENCE V-Gruppe nach zwei Jahren um 32% (10,7% vs 15,4%; p=0,04) und grössere koronare Ereignisse um 45% (7,3% vs 12,8%, p=0,004) seltener aufgetreten waren als in der PES-Gruppe. Auch die Myokardinfarkt-Inzidenz (insbesondere die periprozedurale) und die Häufigkeit erneuter Revaskularisationen der Zielläsion waren geringer mit XIENCE V.

Mit SPIRIT V wurde anschliessend die erste Real-World-Studie konzipiert, um Daten zu Therapieerfolg und Sicherheit von XIENCE V in einer grossen und komplexen „real-world“ Population zu erhalten. Das Studienprogramm umfasst eine randomisierte Substudie mit 300 Patienten, die im Verhältnis 2:1 mit EES bzw. PES versorgt wurden. Dieser Teil ist noch nicht abgeschlossen, während Prof. Grube die ersten Ergebnisse einer Registererhebung mit 2663 Patienten auf dem ESC-Kongress präsentierte.

Eingeschlossen wurden Patienten mit bestätigter reversibler myokardialer Ischämie und koronaren De-novo-Läsionen, aber auch viele Patienten mit Mehrgefässerkrankungen und Läsionen in kleinen Gefässen. Als primärer Endpunkt wurde die Häufigkeit von Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisierung des Zielgefässes (TVR) bis zum Tag 30 analysiert.

Von den demographischen Ausgangsdaten hob Prof. Grube besonders den hohen Anteil von 30% Diabetikern und 29% Patienten mit mehr als einer Zielläsion hervor.

Hohe prozedurale und Medizinprodukt-Erfolgsraten (98%,

respektive 99%) bestätigten die hervorragende Einsetzbarkeit des neuen EES auch im klinischen Alltag.

In 2,6% der Fälle trat der primäre Endpunkt auf, darunter in 2% ein Myokardinfarkt und in 0,4% ein kardialer Tod. Zwischen verschiedenen Subgruppen gab es keine grossen Unterschiede.

Zu einer akuten Stent-Thrombose (≤24h) kam es nur in 0,15%, zu einer subakuten (≥24h und bis 30 Tage) in 0,26% der Fälle.

„Real-World-Daten nach 30 Tagen zeigen, dass XIENCE V auch bei den komplexeren Patienten im klinischen Alltag so effektiv und sicher ist wie in klinischen Studien“, so Prof. Grube.

#### Referenzen:

- Herz 2007; 32: 301
- Farb A. et al., Circulation 2002; 106: 2379–2384
- Virmani R; ESC 2008 (Abbott Vascular Satellite Symposium)
- Serruys et al., Herz 2006; 31: 359
- Serruys et al., Herz 2006; 31: 706
- SPIRIT II: 2-Year Results (SPIRIT II — Präsentiert am SCAI-ACC i2 Summit/ACC 2008)
- Stone G et al., JAMA 2008; 299: 1903–1913
- Stone G; EuroPCR 2008
- Joner M et al., J Am Coll Cardiol 2008; 52: 333–342
- Ormiston JA et al., Lancet 2008; 371: 899–907

### Neue Ära der resorbierbaren Everolimus-Stents

# Bringt wieder Bewegung ins Gefäss

**MÜNCHEN – Auch ein DES der zweiten Generation bleibt immer ein Fremdkörper im Koronargefäss. Deshalb könnten resorbierbare Stents einen weiteren Fortschritt bringen. Erste Daten mit einem resorbierbaren Everolimus-Stent sind vielversprechend.**

Löst sich der Stent mit der Zeit auf, kann man z.B. ein reduziertes Risiko für späte Stentthrombosen erwarten, wie **Professor Dr. Patrick W. Serruys**, Rotterdam, erklärte. Die Therapie von In-Stent-Restenosen würde erleichtert, die Option einer Bypass-Operation bliebe erhalten und die antithrombozytäre Therapie ist vielleicht nicht mehr dauerhaft nötig. Natürlich sollten bioabsorbierbare DES vergleichbar gut bezüglich Platzierbarkeit

und Stützvermögen sein und keine Entzündungsreaktion hervorrufen. Erstmals wurde ein neuer resorbierbarer Stent auf der Basis von Poly-L-Lactid (PLLA), der Everolimus freisetzt, in einer klinischen Studie eingesetzt. An der prospektiven offenen ABSORB-Studie<sup>10</sup> nahmen 30 Patienten mit einer einzelnen koronaren De-novo-Läsion teil.

Nur bei einem Patienten (3,3%) trat im Verlauf der ersten sechs Monate ein grösseres kardiovaskuläres Ereignis auf, ein Myokardinfarkt ohne ST-Hebung. Bis zur Abschlussuntersuchung nach 18 Monaten gab es im gesamten Kollektiv kein weiteres Ereignis, es traten auch keine Stentthrombosen auf.

Mittels quantitativer Koronardiagnostik und intravaskulärem Ultraschall konnte gezeigt werden, dass die Stent-Streben auch

nach sechs Monaten noch eng an die Gefässwand angelagert waren. Ihre geometrischen und optischen Eigenschaften hatten sich jedoch verändert. Mit einem Lumenverlust von 0,44 mm zu diesem Zeitpunkt lag der resorbierbare Stent zwischen dem Metallstent (0,87 mm) und XIENCE V (0,10 mm). Auch nach 12 Monaten bewegte sich der späte Lumenverlust in einem akzeptablen Bereich, und es fand sich eine geringe Neointima-Hyperplasie im Stentbereich. Untersuchungen mit dem Multi-Slice-CT nach 18 Monaten ergaben, dass alle Stents offen waren und die Resorption weit vorangeschritten war.

Besonders hob Prof. Serruys hervor, dass die Vasoreagibilität im gestenteten Bereich wiederhergestellt war. „Damit hat tatsächlich eine neue Ära begonnen“, schloss Prof. Serruys.

#### Schnellere Endothelialisierung

Erstmals wurde die Endothelialisierung verschiedener Stents im Tiermodell direkt verglichen.<sup>9</sup> Man setzte dazu die qualitative und quantitative Elektronenmikroskopie und die konfokale Mikroskopie mit Fluoreszenz-Immunmarkierung für endothelspezifische molekulare Marker ein. Nach 14 Tagen war bei allen anderen DES höchstens 30% der Oberfläche mit Endothel überzogen, bei XIENCE V und BMS dagegen mindestens 70%. Bei den DES mit schlechterer Endothelialisierung wurde auch eine geringe Expression von endothelialen Markern gefunden.

#### IMPRESSUM

Idee und Konzeption:  
 INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,  
 Postfach, 4002 Basel  
 Information: Abbott AG, Abbott Vascular  
 Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke  
 Redaktion: Dr. med. Angelika Bischoff,  
 Winfried Powollik  
 Layout: Patrik Brunner  
 Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

XIENCE V Drug-eluting Stent wurde von Abbott Vascular entwickelt und basiert auf der marktführenden BMS Plattform, dem MULTI-LINK VISION® Koronarstentsystem. XIENCE V ist in Europa seit Oktober 2006 im Handel und wurde in den US durch die FDA im Juli 2008 zur Behandlung koronarer Herzerkrankung zugelassen. Abbott liefert den XIENCE V in Form einer zweiten Handelsmarke unter dem Namen PROMUS™ Everolimus freisetzendes Koronarstentsystem auch an Boston Scientific. Als ein von Abbott entwickeltes und gefertigtes Produkt steht der PROMUS Boston Scientific im Rahmen einer Vertriebsvereinbarung zwischen beiden Unternehmen zur Verfügung. Everolimus ist ein Proliferationssignalinhibitor oder auch mTOR-Inhibitor. Es wurde von der Novartis Pharma AG entwickelt und an Abbott für den Einsatz in seinen Medikamenten freisetzenden Stents lizenziert. Aufgrund seiner antiproliferativen Eigenschaften unterdrückt Everolimus nachweislich das neointimale Wachstum im Stent nach Implantation in ein Koronargefäss. Bioabsorbierbarer Stent: Pipelineprodukt. Zurzeit in Entwicklung durch Abbott Vascular. Nicht erhältlich im Handel.