

Ein Ausweg aus dem Stent-Dilemma?

Drug-eluting-Ballon als Alternative zum Drug-eluting-Stent

Seit man vor rund drei Jahren das Risiko später Stentthrombosen bei Drug-eluting-Stents erkannte, diskutieren Kardiologen, wie relevant dieses Risiko in der Praxis tatsächlich ist und welcher Stent für welchen Patienten der richtige sei. Eine Alternative könnte der Drug-eluting-Ballon sein, der am internationalen Kongress «Complications During Coronary Intervention» in Lausanne vorgestellt wurde.

Die Möglichkeit, verengte Herzkranzgefäße mit einem Ballonkatheter aufzuweiten, revolutionierte vor rund 30 Jahren die Behandlung bei Angina pectoris und Herzinfarkt. Das Problem, dass es bei jedem zweiten bis dritten Patienten zu einer Restenose kam, konnte man in der Folge durch das Einsetzen von Metallstents verringern. Seit etwa zehn Jahren implantierten Kardiologen immer häufiger medikamentenbeschichtete Stents. Substanzen wie Paclitaxel oder Sirolimus hemmen hierbei das unerwünschte Wachstum von Gefäßwandzellen, welches das Gefäß wieder zu verschliessen droht. Andererseits verzögern sie aber auch die Neubildung des Endothels, sodass Antithrombotika wie Clopidogrel über sechs bis zwölf Monate eingenommen werden müssen – länger als dies bei den unbeschichteten Bare-metal-Stents notwendig ist. Somit müssen für einen längeren Zeitraum Nebenwirkungen und Probleme, zum Beispiel bei anstehenden Operationen, in Kauf genommen werden. Obwohl in grossen Studien keine erhöhte Mortalität durch Drug-eluting-Stents nachgewiesen werden konnte, beunruhigt das mit diesen Stents verbundene Risiko später Stentthrombosen nach wie vor Kardiologen und Patienten. Einen Ausweg aus dem Dilemma, den positiven Effekt zellwachstumshemmender Medikamente mit der zwar kleinen, aber anhaltenden Bedrohung einer späten Restenose zu erkaufen, könnte eine neue Technologie bieten, die den Ballonkatheter mit der Medikamentenkomponente des Drug-eluting-Stents verbindet: der Drug-eluting-Ballon (DEB). Der Drug-eluting-Ballon wird wie ein normaler Ballonkatheter zur Aufweitung des Gefässes verwendet und appliziert während der Dilatation den wachstumshemmenden Wirkstoff in die Gefässwand.

Studien mit dem Drug-eluting-Ballon

«Bislang gibt es nur einen einzigen Drug-eluting-Ballon, der in Studien an Herzpatienten getestet wurde», berichtete Professor Dr. med. Detlef Mathey, Universitäres Herz- und Gefässzentrum Hamburg. Dieser DEB (SeQuent® Please) ist mit Paclitaxel und der Trägersubstanz Iopromid beschichtet. Iopromid, ein gängiges Röntgenkontrastmittel, erhöht die Löslichkeit des Wirkstoffs Paclitaxel um das 20-Fache, sodass die kurze Kontaktzeit von 50 bis 60 Sekunden ausreicht für die gewünschte Wirkung.

So ergab die PEPCAD-I-Studie bei Patienten mit De-novo-Stenosen in kleinen Herzkranzgefässen, dass es nach der Aufweitung mit diesem DEB zu einer geringeren Restenoserate kam, als zu erwarten gewesen war. Es handelte sich um De-novo-Stenosen in dünnen Koronararterien von 2,25 bis 2,8 mm Durchmesser. Bei den 82 Patienten, die nur mit dem DEB behandelt worden waren, betrug die Restenoserate 5,5 Prozent. Das ist wenig, wenn man bedenkt, dass nach einer Gefässaufweitung ohne Stenteinlage normalerweise mit einer Restenoserate von rund 30 Prozent zu rechnen ist. Einen direkten Vergleich zwischen dem Drug-eluting-Ballon und dem konventionellen Ballonkatheter bei In-Stent-Stenosen (ISR) lieferte die PACCOATH-ISR-I-Studie mit insgesamt 52 Patienten (1). Koronare In-Stent-Restenosen wurden entweder mit dem DEB oder einem konventionellen Ballonkatheter (PTCA) aufgeweitet. Mit dem konventionellen Ballon betrug der angiografisch messbare Lumenverlust nach sechs Monaten durchschnittlich 0,74 Millimeter bei einer erneuten Restenoserate von 45 Prozent. Mit dem DEB hingegen verringerte sich das Lumen im Mittel lediglich um 0,05 Millimeter, und nur 5 Prozent der mit dem DEB behandelten Patienten erlitten eine erneute Restenose. Keiner von ihnen musste sich innert eines Jahres einem erneuten Eingriff unterziehen, während dies bei jedem vierten Patienten nötig war, bei dem die In-Stent-Restenose mit einem konventionellen Ballonkatheter aufgeweitet worden war (2).

In-Stent-Restenose: DEB besser als zweiter Stent

Bei In-Stent-Restenosen wird in der Regel ein zweiter, medikamentenbeschichteter Stent

eingesetzt. Bessere Resultate liefere hier jedoch der Drug-eluting-Ballon, berichtete Mathey und erläuterte die Ergebnisse der soeben publizierten PEPCAD-II-Studie (3): In dieser prospektiven, randomisierten Studie wurde ein Drug-eluting-Stent (Taxis Libertè; Paclitaxel) direkt mit dem Drug-eluting-Ballon (Sequent® Please; Paclitaxel) bei 151 Patienten mit In-Stent-Restenosen verglichen. Der Lumenverlust nach sechs Monaten betrug bei den Patienten mit dem Drug-eluting-Stent $0,58 \pm 0,61$ mm, bei den Patienten mit dem Drug-eluting-Ballon $0,17 \pm 0,42$ mm. Zu einem erneuten Gefässverschluss innert sechs Monaten an der gleichen Stelle kam es bei 7 Prozent der Drug-eluting-Ballon-Patienten gegenüber 20 Prozent bei denjenigen, die den Stent erhalten hatten. Ob der Drug-eluting-Ballon, gegebenenfalls plus nachfolgend eingesetztem Bare-metal-Stent, eine Alternative für den Drug-eluting-Stent auch bei De-novo-Stenosen sein kann, soll die noch laufende Studie PEPCAD III klären. Diese Studie umfasst 645 Patienten mit Läsionen in Gefässen zwischen 2,5 und 3,5 mm Durchmesser auf weniger als 24 mm Länge. Mit den Ergebnissen wird gegen Ende 2009 gerechnet.

Mathey betonte mehrfach ausdrücklich, dass sämtliche Studienresultate mit dem Drug-eluting-Ballon Sequent® Please der Firma B. Braun Medical keinesfalls auf andere Fabrikate übertragbar seien. Diese haben andere Beschichtungen und konnten ihre Wirksamkeit beim Menschen noch nicht unter Beweis stellen. ♦

Renate Bonifer

Literatur:

1. Scheller B. et al., *New Engl J Med* 2006; 355: 2115–2124.
2. Scheller B. et al., *Clin Res Cardiol* 2008; 97: 779–781.
3. Unverdorben M. et al., *Circulation* 2009; 2986–2994.

Interessenlage: Der Bericht wurde von B. Braun Medical finanziell unterstützt.

Quelle:

Satellitensymposium: «The drug eluting balloon – an interesting alternative for various indications», Sponsor B. Braun Medical, 8th International Congress on Complications During Coronary Interventions, 18. Juni 2009 in Lausanne.

Nachgefragt

«Man könnte sich eine ganze Reihe von Folgeproblemen ersparen»

Professor Dr. med. Detlef Mathey, Direktor am Universitären Herz- und Gefäßzentrum Hamburg, hat bereits Erfahrung mit dem neuen Drug-eluting-Ballon. Wir sprachen mit ihm am Kongress in Lausanne über die Anwendung in der klinischen Praxis und die Perspektiven der neuen Technologie in der Zukunft.

The Medical Journal: Herr Professor Mathey, wird der Drug-eluting-Ballon die Koronarstents künftig überflüssig machen?

Professor Detlef Mathey: Wir hoffen natürlich Stents einzusparen, aber ich glaube, es wird doch notwendig bleiben, bei einem bestimmten Prozentsatz der Patienten einen Stent zu implantieren. Im Moment ist es so, dass in 90 Prozent der Fälle Stents eingesetzt werden. Mit dem Drug-eluting-Ballon wird es vielleicht möglich sein, diesen Anteil auf schätzungsweise 60 Prozent zu reduzieren. Wenn es während der akuten Prozedur aber zu einer Dissektion kommt, müssen wir nach wie vor einen Bare-metal-Stent einsetzen.

Hier in der Schweiz werden recht häufig Drug-eluting-Stents implantiert. Wenn sowieso noch 60 Prozent der Patienten einen Stent nach dem Ballon benötigen, warum nicht gleich beim Drug-eluting-Stent bleiben?

Mathey: Beim Drug-eluting-Stent gibt es ein zwar kleines, aber existentes Risiko einer späten Stentthrombose. Obwohl ich den Beweis zurzeit nicht antreten kann, wage ich doch zu sagen, dass beim Drug-eluting-Ballon, bei dem die Substanz die Gefäßwand innerhalb von 24 bis 48 Stunden vollständig wieder verlassen hat und kein Stent im Gefäß zurückbleibt, auch keine späte Thrombose an dieser Stelle entstehen kann. Das Langzeitrisiko ist ohne Drug-eluting-Stent auf jeden Fall geringer als mit Drug-eluting-Stent. Ausserdem stehen wir immer wieder vor der Problematik der langen antithrombotischen Medikation, die mit dem Drug-eluting-Stent verbunden ist. Indem man den Drug-eluting-Stent nach Möglichkeit vermeidet, kann man sich neben dem Risiko der späten Stentthrombose also auch eine ganze Reihe von Folgeproblemen ersparen.



Prof. Dr. med. Detlef Mathey

Verwenden Sie in Ihrer Klinik denn nun überhaupt keine Drug-eluting-Stents mehr?

Mathey: Nein, so ist das nun auch wieder nicht! Es kommt auf die Situation beim jeweiligen Patienten an. Den Bare-metal-Stent verwenden wir, wenn wir davon ausgehen, dass das Risiko einer Restenose gering ist. Ein kurzes, weites Gefäß benötigt meiner Meinung nach keinen Drug-eluting-Stent. In bestimmten Situationen setzen wir aber durchaus den Drug-eluting-Stent ein, zum Beispiel bei langen Läsionen oder dünnen Gefässen – also immer dann, wenn die Wahrscheinlichkeit einer Restenose sehr hoch ist. Bei uns in Hamburg erhalten zirka 50 bis 40 Prozent der Patienten zurzeit Drug-eluting-Stents, die anderen Bare-metal-Stents. Ich glaube aber, dass es vielleicht besser wäre, bevorzugt einen Bare-metal-Stent einzusetzen, um bei einer eventuellen Restenose dieses Bare-metal-Stents dann mit dem Drug-eluting-Ballon behandeln zu können.

Für welche Patienten wäre der Drug-eluting-Ballon besonders gut geeignet, für welche eher weniger?

Mathey: Besonders gut, und das ist ja inzwischen auch anhand von klinischen Studien belegt, ist der Drug-eluting-Ballon für Patienten mit einer In-Stent-Restenose geeignet. Bislang würde man dort einen zweiten, medikamentenbeschichteten Stent in den vorhandenen einsetzen. Wie man sich leicht vorstellen kann, werden zwei Stents ineinander die Morphologie der Kranzarterie nicht gerade verbessern.

Doch was noch wichtiger ist: Die PEPCAD-II-Studie hat nun eindeutig gezeigt, dass der medikamentenbeschichtete Ballon hier deutlich besser abschneidet als der medikamentenbeschichtete Stent. Die zweite wichtige Indikation wären Patienten mit Verengungen der kleineren Koronaräste. Wir haben hier zwar noch keine randomisierte Studie, aber doch Resultate, die im Vergleich zu anderen Studien sehr gut sind. Der Lumenverlust ist viel niedriger, als man erwarten würde. Man kann es zwar nicht beweisen, aber doch mit guten Argumenten ableiten, dass dieser Drug-eluting-Ballon bei kleinen Koronararteriengefässen gut funktioniert. Bei diesen Gefässen ist es auch nicht unbedingt attraktiv, einen Stent – und sei es auch einen Drug-eluting-Stent – einzusetzen, weil man damit eine Gefässstarre erzeugt, die weitere Komplikationen nach sich ziehen kann.

Koronare Stents haben bei Diabetikern eine besonders hohe Restenoserate. Darum empfiehlt man für sie eher den Drug-eluting-Stent. Wäre der Drug-eluting-Ballon hier möglicherweise eine Alternative?

Mathey: Zurzeit läuft eine Studie mit dem Drug-eluting-Ballon bei Diabetikern. Diabetiker haben häufig Mehr-Gefäss-Erkrankungen und auch Abstandsstenosen, sodass man bei ihnen eventuell das Konzept des sogenannten Spot-Stentings anwenden sollte. Man dilatiert über mehrere Stenosen des Gefässes hinweg, stentet aber nur dort, wo man befürchtet, dass sich das Gefäß wieder verschliessen könnte. Mit dem Drug-eluting-Ballon könnte man auf die ganze Länge die Substanz einbringen, müsste aber nur an bestimmten Stellen einen kurzen Bare-metal-Stent einsetzen. Das wäre sicher günstiger als ein langer Drug-eluting-Stent über die gesamte Gefässstrecke hinweg. ♦

Herr Professor Mathey, wir danken Ihnen für das Gespräch.

Das Interview führte Dr. Renate Bonifer.