

Die Entwicklung des koronaren und nicht-koronaren Stents

Ulrich Sigwart

Université de Genève,

Einleitung

Ende der 1970er Jahre wurde die Ballon-Angioplastie eingeführt. Schon bald danach zeigten sich Nachteile dieser Technik. In einem von drei Fällen kam es zu einem Rezidiv und in einem von zwanzig Fällen wurde eine Notfall-Bypass-Operation nötig. Die Überlegungen, die attraktive Technik zuverlässiger zu machen, führten zur Entwicklung der intravaskulären Gefäßstütze (= Stent). Umfangreiche Laborversuche und Tierexperimente mit einem selbst-expandierenden Gitternetz-Stent aus Edelstahl gestatteten ab 1986 den klinischen Einsatz. Die Ergebnisse waren vielversprechend aber auch umstritten. Auf dem Wege zu einer Säule der Katheter-Behandlung vaskulärer Erkrankungen waren weitere Verbesserungs-Schritte nötig. Zu ihnen gehörte der Einsatz potenter Thrombocyten-Blocker. In diesem Artikel wird über die Geschichte und die schwierigen Anfänge der Verwendung von koronaren und nicht-koronaren Stents an der Université de Lausanne (CH) berichtet.

Ballon-Dilatation

Ohne jeden Zweifel müssen die Zelle des lebenden Körpers mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden. Pathologische Hindernisse innerhalb der Blutgefäße könnten aber eine ausreichende Versorgung in Frage stellen. Während der letzten 2 Jahrhunderten wurde heftig darüber diskutiert, wie mit derartigen Hindernissen umgegangen werden sollte. Eine Lösung wurde bereits vor hunder Jahren vorgeschlagen: sie bestand darin, verengte Gefäße mittels organischer oder künstlicher Conduits zu ersetzen.

Im Bereich der koronaren Zirkulation hatte Favalaro bereits in den 1960er Jahren ein chirurgisches Vorgehen vorgestellt, bei welchem das stenotische arterielle Segment mit Hilfe von autologen Venen umgangen wurde.¹ Alternativ schlug Vineberg etwa zehn Jahre später eine 'blinde' Implantation der Arteria mammaria interna in das linksventrikuläre Myokardgewebe vor.² Ueber lange Jahre blieb aber die Bypass-Chirurgie für Patienten mit einer bedeutsamen Koronar-Obstruktion die einzige rationale Option.

Die Situation änderte sich erst, nachdem Andreas Grüntzig an der Universitäts-Klinik Zürich im September 1977 die erste Ballon-Dilatation einer proximalen Stenose der linken Koronararterie durchführte. Der 1939 geborene Patient lebt nach fast vier Dekaden immer noch (B. Meier, pers. Mitteilung).³

Mit einer Rezidivrate von eins zu drei und mit einem abrupten Verschluss wegen Dissektion oder akuter Thrombose von eins zu zwanzig zeigten sich bereits früh nach ihrer Einführung die beiden wichtigsten Schwächen der Ballon-Angioplasty. Dennoch wurde die 'Percutane Transluminale Coronar- Angioplastie' (PTCA) in den frühen 1980er Jahren des letzten Jahrhunderts der wichtigste Konkurrent der Bypass-Chirurgie. Sowohl bei Ärzten als auch bei Patienten wuchs jedoch die Frustration über die nicht vorhersagbaren Ergebnisse der 'plain old balloon angioplasty' (POBA).

Rückschläge

Nach 100 konsekutiven POBA-Eingriffen an der Universität Lausanne (CH) reichte ich 1981 für die Jahrestagung der Schweizerischen Kardiologischen Gesellschaft ein Abstrakt ein, in welchem ich betonte, dass es in keinem der Fälle wegen eines akuten Koronarverschlusses zu einer Notfall-Bypass-Operation gekommen war. Unmittelbar nachdem der Umschlag mit dem Abstrakt im Briefkasten lag, folgte das peinliche Erwachen. Über meinen Pager erfuhr ich, dass bei einem wenige Stunden zuvor behandelten Patienten gerade jetzt ein solcher Fall eingetreten war. Ebenfalls tief in mein Gedächtnis eingegraben hat sich ein anderer Fall bei einem Patienten, der für eine Katheterdilatation einer subtotalen, proximalen Stenose der A. circumflexa vorgesehen war. Der Bruder des Patienten – ein amerikanischer Chirurg – war zur moralischen Unterstützung speziell aus den USA angereist. Der Eingriff im Katheterlabor des Universitäts-Krankenhauses Lausanne (Schweiz) verlief nach Plan, bis zum Moment, als der Angioplastie- Ballon entleert wurde: die erste Kontrastmittelinjektion zeigte, dass die Arterie vollkommen blockiert war. Es gelang nicht, sie mit Hilfe von Kathetern wieder zu eröffnen; eine notfallmässige Operation war notwendig.

Dieser emotionalen Episode in Gegenwart eines Kollegen folgte eine tiefgehende Frustration. Mir wurde klar, dass es einer mechanischen Stütze bedurfte, um die Ballondilatation sicherer und erfolgreicher zu machen.

Experimentelle Phase

In Unkenntnis ähnlicher Bemühungen amerikanischer Gruppen kontaktierte ich damals ein Team von Ingenieuren in der Nähe von Lausanne, um das Konzept einer metallischen Gefäßstütze zu diskutieren; eine strukturelle Unterstützung am Ort der Ballon-Dilatation schien mir die einzig erfolgversprechende Lösung zu sein.

Unser *brain storming* führte zu Konzept eines elastischen, selbst-expandierenden, geflochtenen Netzes aus 16 Drähten (60 µm Durchmesser) welches sich auf einem Einführungskatheter befestigt wurde und von einer zurückziehbaren Plastikmembran ummantelt war.



Abbildung 1: Selbstexpandierender Gitternetz-Stent mit Ummantelung (unten) und nach teilweisem Rückzug der Ummantelung (oben).

(NB: wir nannten die Gefäßstütze damals fälschlicherweise 'Endo-Prothese'. Zur Erinnerung: Eine Prothese ersetzt ein Organ, und ein mechanisches Gerüst dagegen unterstützt biologische Strukturen.)

Die lokale Ethikkommission für Tierexperimente stimmte, nach eingehenden Diskussionen, den geplanten tierexperimentellen Untersuchungen zu. Die fehlende Kollaboration der Spitalverwaltung (es wurde mir untersagt, zur Nachtzeit im

Katheterlabor Tierexperimente durchzuführen) erforderte den Einsatz unorthodoxer Prozeduren; in meiner Verzweiflung organisierte ich eine mobile Röntgeneinrichtung um die Stent-Implantationen bei Hunden in einer nahe dem Universitäts-Krankenhaus gelegenen Holzhütte durchzuführen.

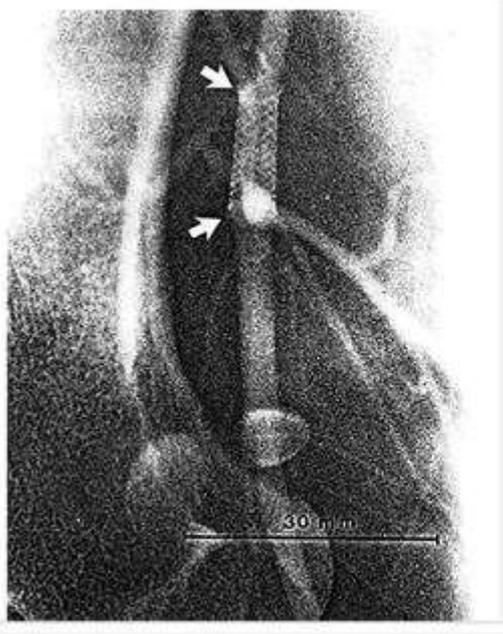


Abbildung 2: Stent nach Implantation in die Femoral-Arterie eines Hundes im Jahre 1985

Die Implantation in gesunde, koronare und periphere Hundearterien erwies sich als durchaus erfolgreich. Im März 1986 erhielten wir daher von der Ethikkommission die Zustimmung für Stent-Implantationen bei folgenden Indikationen:

- (1) akuter Verschluss nach PTCA,
- (2) Rezidivstenose nach Ballondilatation,
- (3) Stenosen von V. saphena-Transplantaten nach aorto-koronarem Bypass,
- (4) Stenosen in peripheren Arterien.

Erfahrung bei Patienten

Am Universitäts-Krankenhaus Lausanne führten komplexe Läsionen an der A. femoralis zu den ersten Stent-Implantationen. Im April 1996 waren Stenosierungen der V. Saphena-Transplantate und Re-Stenosen der Koronararterien nach Ballon-Angioplastie die ersten Ziele im koronaren Stromgebiet.

Die erste Implantation in ein V. Saphena-Transplantat verlief komplikationslos. Die zweite Koronar-Implantation eines selbst-expandierenden Stents in eine hochsymptomatische Re-Stenose der anterioren proximalen LAD bei einem 56-jährigen Mann sechs Wochen nach seiner ersten PTCA endete tragisch, konnte aber nicht auf die Verwendung einer Gefäßstütze zurückgeführt werden. Das nach 6 Wochen entstandene hochgradige Rezidiv einer proximalen Läsion der A. interventricularis anterior wurde mit einem Ballon entsprechender Größe prä-dilatiert. Nach Platzierung eines Stents (12 mm Länge und 3,5 mm nominaler Durchmesser) zeigte das Angiogramm eine noch vorhandene sehr geringe Lumen-Verengung. Um den Stent in die Arterienwand einzubetten, wäre diese Verengung heutzutage mit einem *non-compliant* Ballon post-dilatiert worden.

Wie damals üblich, wurde der Patient zwei Tage vor seiner Entlassung einem maximalen Stresstest auf dem Fahrrad zugeführt. Nach Beendigung des ansonsten erfolgreichen Tests entwickelten sich jedoch während der Erholungsphase Thoraxschmerzen und ST-Strecken-Senkungen im EKG.

Diese verwirrenden Informationen wurden mir während einer intrakoronaren Notfall-Thrombolyse bei einem akuten Myokardinfarkt mitgeteilt. Weil das einzige vorhandene Katheter-Labor besetzt war und um kein Risiko einzugehen und das bestmögliche Ergebnis zu erreichen entschied ich, den beunruhigten Gefäßstützen-Patienten zur Bypass-Operation zu schicken. Tragischerweise starb der Patient infolge der Bypass-Operation am Folgetag infolge von hämorrhagischen Komplikationen, woraufhin die Ethikkommission das gesamte experimentelle Gefäßstützen-Programm stoppte.

Die nachfolgende Gerichtsmedizinische Untersuchung ergab eine perfekte Durchgängigkeit des Stents und keinen Hinweis auf einen myokardialen Schaden. Der Grund für die zwei Tage nach der Implantation beobachteten ischämischen Symptome nach dynamischer Belastung blieb unklar. Als eine mögliche Ursache wurde ein distaler Spasmus diskutiert, der durch den anwesenden Fremdkörper begünstigt wurde.

Neubeginn

Erst nach einer langen Reihe von Sitzungen mit der Ethikkommission wurde das Stent-Programm wieder freigegeben. Die mit Unterstützung von Lukas Kappenberger erreichte Genehmigung wurde genau an dem Tag erteilt, an welchem aus der

ganzen Welt angereiste invasiv tätige Kardiologen zu einem Live-Kurs begrüßt werden sollten.

Der Wert der Stent-Implantation blieb bis zu diesem Zeitpunkt unbewiesen. Der Vergleich der Ergebnisse nach Stent-Implantation re-stenotischer Läsionen oder Läsionen nach Bypass-Operation mit der Ballon-Angioplastie hätte große Fallzahlen und lange Nachuntersuchungs-Zeiten benötigt. Der akute Verschluss einer Arterie nach einer Ballon-Dilatation erschien jedoch als angemessener Rahmen für ein „*proof of concept*“ für arterielle Stents.

Ein historischer Tag

Am 12. Juni 1986 wurde ein Angioplastie-Live-Kurs an der Universitätsklinik Lausanne

durchgeführt. Es sollte ein wichtiger Tag für den Einsatz arterieller Stents werden. Barry Rutherford aus Kansas City, ein Kollege des verstorbenen Geoffrey Harzler, war vorgesehen, bei einer 56-jährigen Frau mit schwerer Angina aufgrund einer 2 Gefäss Koronarsklerose zunächst eine PTCA einer subtotalen Läsion der proximalen rechten Koronararterie vornehmen. Die Dilation einer Tandem-Läsion der proximalen LAD sollte folgen.

Nachdem sowohl der Operateur als auch das Auditorium mit dem Ausgang dieses recht anspruchsvollen Falles zufrieden waren, gab es eine Mittagspause in der Cafeteria. Ich ergriff die Gelegenheit mich außerhalb des Katheter-Labors mit der Patientin auszutauschen und bemerkte dabei ihren sorgenvollen Ausdruck. Nach gezielter Befragung war ich sicher, dass sich eine der beiden 30 min früher behandelten Arterien akut verschlossen hatte. Die Patientin wurde in's Katheterlabor zurückverlegt: zunächst injizierte ich die rechte Koronararterie und fand ein akzeptables Ergebnis, bei der linken Koronararterie jedoch einen vollkommenen Verschluss.

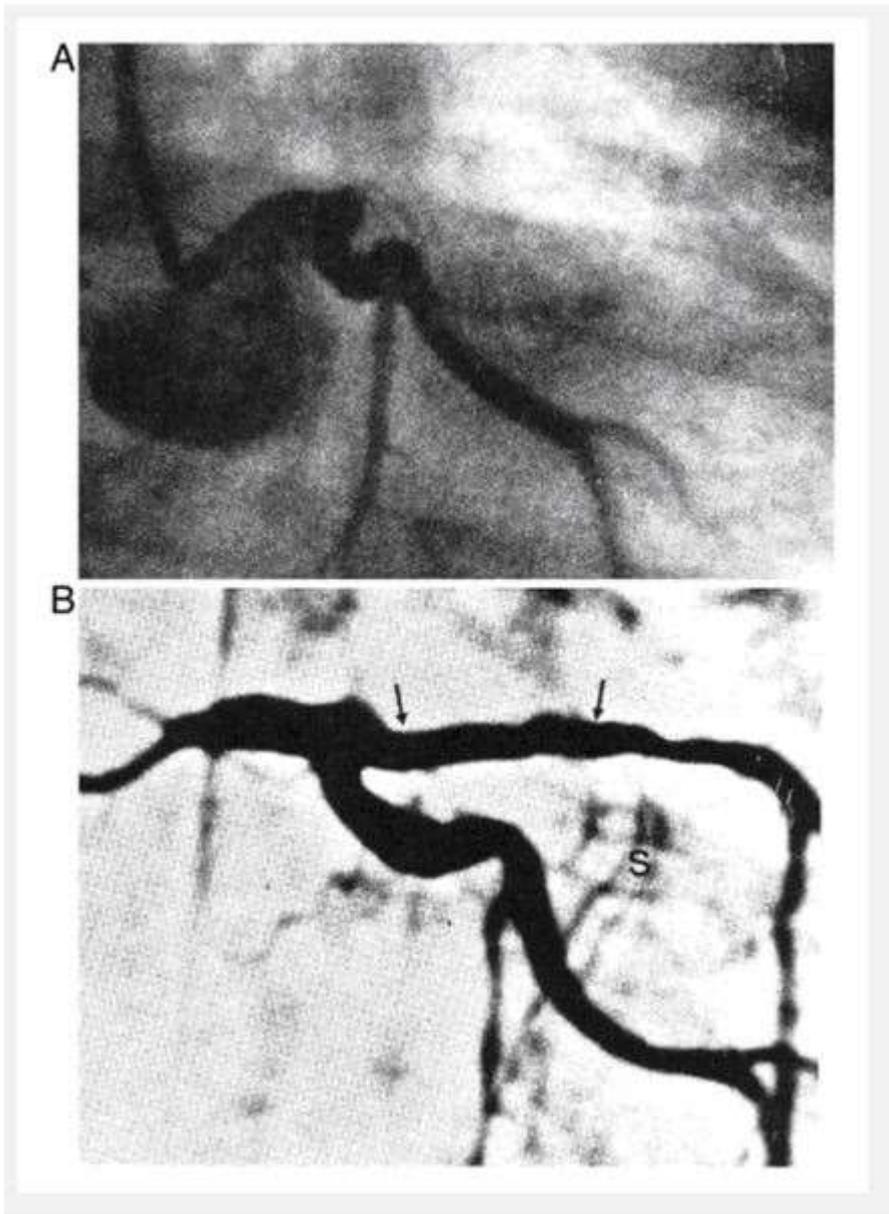


Abbildung 3: (A und B) Erstes Stenting an einem Menschen nach akutem Verschluss nach LAD-Ballon-Angioplastie. (A) Totaler Verschluss nach Dilatation. (B) 3 Monate nach Implantation eines selbst-expandierenden Gitternetz-Stents

Nach kurzer Diskussion mit dem ausgesprochen co-operativen Herzchirurgen (Prof. H. Sadeghi) wurde ein selbst-expandierender Stent (19 mm lang, 3,5 mm nominaler Durchmesser) unmittelbar distal der Bifurkation des linken Hauptstammes platziert. Die Symptome verschwanden innerhalb weniger Sekunden und das Gefäß war perfekt durchgängig.

Die Patientin war beschwerdefrei bis zu Auftreten einer Re-Stenose der rechten Koronararterie was zur Folge hatte, dass ihr sechs Wochen später ein weiterer Stent implantiert wurde. Der Patientin ging es in der Folgezeit bestens, sodass sie sich bei

einem Symposium zum 20. Jahrestag der Stent-Implantation im Jahre 2006 in Genf vorstellen konnte. - Sie starb aus nicht-kardialen bedingten Gründen im Jahre 2014, also 28 Jahre nach der ursprünglichen Intervention. –

Rückblickend war es diese Patientin, die in der Geschichte der Medizin zu ersten Mal einer Notfall-Bypass-Operation entkam.

Proof of concept

Eine umfangreiche internationale Hörerschaft hatte der Demonstration einer bailout-Stent-Implantation mit Unglauben und Faszination beigewohnt. In Folge dieses „*proof of concept*“ entwickelte sich ein beträchtliches Interesse an der koronaren und peripheren Stent-Implantation. Das Katheter-Labor der Universitäts-Klinik Lausanne wurde gewissermassen eine internationale Attraktion, obwohl Stent-Implantationen immer noch eine Minderheit aller Angioplastie-Fälle darstellten.

Re-Stenosen und Koronararterien-Bypass-Operationen lassen sich formal planen. Aber für den akuten Verschluss nach Ballon-Angioplastie musste in Lausanne der entsprechende Stent persönlich durch den Hersteller (Medinvent) jeweils dann ausgeliefert werden, wenn es zu einem Verschluss gekommen war. Die Anlieferung dauerte 15 min. Erst acht Monate später durften Stents in unseren Regalen zwischengelagert werden.

Neue Technik – neue Probleme

Auch die neue Technik war mit Problemen verbunden. Das gefürchtete Risiko einer Stent-Thrombose veranlasste uns zur Einführung eines ausgefeilten Schemas, welches helfen sollte, die Periode bis zur vollkommenen Hämostase an der femoralen Punktionsstelle zu überbrücken.

Das Schema sah etwa folgendermaßen aus:

Nach oralem Aspirin wurde die Implantation bei therapeutischer Antikoagulation mit Heparin durchgeführt. Postoperativ wurde weiter Heparin gegeben bis die Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten im therapeutischen Bereich war.

Zusätzlich wurden auf Vorschlag von Valentin Foster Sulfinpyrazone und Dipyridamol eingesetzt.

Die Haemostase an der Punktionsstelle blieb unter diesen Umständen verständlicherweise ein wichtiges Problem, und die Notwendigkeit von Bluttransfusion blieb lange eine ernsthafte Praeoccupation.

Eigene klinische Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Serie waren trotz dieser Nachteile zufriedenstellend; bis Ende Juni 1988 wurden an Universitäts-Klinik Lausanne mehr als 100 koronare Stents und eine ordentliche Anzahl peripherer Stents platziert. Die Re-Stenoserate blieb unterhalb von 15 %, und ein Stent-Verschluss blieb sogar nach Einführung eines verkürzten oralen Antikoagulations-Schemas selten. Die Interventionen wurden immer vom gleichen Team durchgeführt .



Abbildung 4: Das Stent-Team Implantation von einhundert Stents zwischen 1986 und 1988.

Stents wurden im Laufe der Zeit unabdingbar, was durch die Bemerkung eines meiner Mitarbeiter aus Norwegen kurz vor seiner Rückkehr in die Heimat ausgedrückt wurde: „Wie kann ich in Norwegen überleben bis es auch dort Stents gibt“?

Stent-Platzierung

Die Implantation eines selbst-expandierenden Stents erfordert natürlich eine gewisse manuelle Geschicklichkeit. Das Trägersystem bewegt sich auf der Suche nach dem richtigen Implantationsort fortwährend vor und zurück. Ich bemerkte, dass meine Kenntnisse als Segelflieger dem 'touch-down' eines Stents hilfreich waren.

Verschiedene europäische Gruppen, die sich in dieser Zeit mit Stent-Programmen beschäftigten, hatten Schwierigkeiten mit der korrekten Stent-Platzierung. Diese Schwierigkeiten und andere Lerneffekte wurden in einer viel beachteten Publikation der Rotterdam-Gruppe beschrieben. Nach dieser Publikation wurden in der interventionellen Gesellschaft die Augenbrauen besorgt gerünft, und es wurde gefragt, ob das Stenting zum Scheitern verurteilt war.^{5,6}

Thrombozyten-Inhibitoren

Die nächste Revolution erfolgte durch die extensive Verwendung von potenten Plättchen-Inhibitoren (z.B. Ticlopidin).⁷ Die Stent-Logistik wurde deutlich vereinfacht und gestattete einen breiten Einsatz dieser neuen Technik.

Multilink-Stent

Nach mehreren Jahren Erfahrung mit selbst-expandierenden Stents entschied ich mich für den deutlich einfacheren Umgang mit Ballon-expandierbaren Stents und engagierte mich für ein Projekt, welches zum weit verbreiteten Multilink-Stent führte. Dessen Grundstruktur bildet noch immer die Basis vieler heute verwendeter Systeme. Andererseits lässt sich heute die Verwendung von selbst-expandierenden Stents wegen der einfacher gewordenen Trägersysteme durchaus befürworten.

Rückblick

Im Rückblick fühle ich mich ausgesprochen glücklich, an einer faszinierenden Entwicklung der kariovaskulären Medizin teigehabt zu haben. Die Kardiologie konzentrierte sich am Ende meines Studiums überwiegend auf die klinische Diagnose. Damals wurden zur Untersuchung das Stethoskop und bei Bedarf das Röntgengerät verwendet, und zur Behandlung wurden Digitalis und Diuretika verordnet.

Bei meinem Eintritt in die Kardiologie hatte ich das Glück, eine invasive Diagnostik mit Herzkatheter und Angiographie durchführen zu können. Kurz danach entwickelte sich eine vollkommen neue Perspektive: zur Korrektur von erkrankten Organen wurden Katheter verwendet. Meine Interventionalisten-Generation war vom Glück außerordentlich begünstigt: sie konnte der Einführung einer bahnbrechenden Technologie beiwohnen, welche nicht selten dazu beiträgt, verheerende Folgen einer schweren Krankheit zu überwinden.

Ausblick

Die mechanische Unterstützung vaskulärer Verengungen hat in den letzten 30 Jahren breite Wege für die transluminale Therapie eröffnet. Neuere Thrombozyten-Inhibitoren haben die inhärenten Probleme von Fremdkörpern in menschlichen Arterien signifikant vermindert, und biodegradierbare vaskuläre Scaffolds (BVS) werden bereits häufig verwendet, obwohl sie weiterhin im Hinblick auf ihre physikalischen Eigenschaften („strut thickness“ und „radial force“) unterlegen sind.^{8,9} Zusätzlich haben Stents heute zusätzliche Aufgaben bekommen: Sie werden zur lokalen Medikamenten-Abgabe verwendet, um überschießende Heilungsprozesse zu inhibieren und neuerdings sogar, um Thrombosen, Blutfluss und das Einwachsen der Intima zu überwachen.

Literatur

- 1 Favaloro R.G. From Bench to Bedside: Landmarks in the Development of Coronary Artery Bypass Surgery. *Circulation*. 1998;**98**:466-478,
- 2 Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J*. 1946 Aug;**55**(2):117-9.
- 3 Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978 Feb 4;**1**(8058):263
- 4 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 Mar 19;**316**(12):701-6.
- 5 Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, Meier B, Goy JJ, Vogt P, Kappenberger L, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med*. 1991 Jan 3;**324**(1):13-7
- 6 Block PC. Coronary-artery stents and other endoluminal devices. *N Engl J Med*. 1991 Jan 3;**324**(1):52-3.

7 Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med. 1996 Apr 25;**334**(17):1084-9.

8 Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, Smits PC, Koolen J, Chevalier B, de Bruyne B, Thuesen L, McClean D, van Geuns RJ, Windecker S, Whitbourn R, Meredith I, Dorange C, Veldhof S, Hebert KM, Sudhir K, Garcia-Garcia HM, Ormiston JA. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. J Am Coll Cardiol. 2011 Oct 4;**58**(15):1578-88.

9 Cassese S, Byrne RA, Ndrepepa G, Kufner S, Wiebe J, Repp J, Schunkert H, Fusaro M, Kimura T, Kastrati A. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2016 Feb 6;**387**(10018):537-44.

Korrespondenz:

Em. Prof. Dr. Dr.h.c. Ulrich Sigwart

Avenue de Miremont 1,

CH 1206 Genf

Schweiz

Email: ulrich.sigwart@unige.ch