

094-09 Cook Nr. undispo

# Nutzen und Risiken von medikamentös beschichteten Stents: Stellungnahme der SGK<sup>1</sup>

Stephan Windecker, Lorenz Räber, Christoph Kaiser, Jean-Christophe Stauffer, Marco Roffi, Giovanni Pedrazzini, Hans Rickli, Stéphane Cook, Thomas Lüscher, François Mach, Bernhard Meier, Matthias Pfisterer, Pierre Vogt, Andres Jaussi

Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie

## Zusammenfassung

Medikamentös beschichtete Koronarstents wurden bei ihrer Einführung im Jahr 2002 aufgrund der drastischen Senkung der Restenoserate und der reduzierten Notwendigkeit erneuter Revaskularisationseingriffe als medizinische Revolution im Bereich der invasiven Kardiologie gepriesen. Das Auftreten der sehr späten Stentthrombose als seltene, aber potentiell lebensgefährliche Komplikation schmälerte den therapeutischen Nutzen und löste eine grosse Debatte über die Sicherheit der neuen Gefässstützen aus. Das Ziel des vorliegenden Artikels ist es, die Nutzen und Risiken medikamentös beschichteter Stents zu hinterfragen und Schlussfolgerungen über die Sicherheit dieser Prothesen zu formulieren.

## Einleitung

Seit ihrer Einführung vor 30 Jahren erlebt die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PCI: percutaneous coronary intervention) eine für die Medizin einzigartige Erfolgsgeschichte. Die perkutane Koronarintervention kommt heutzutage bei über vier Millionen Patienten weltweit sowie bei über 16 000 Patienten in der Schweiz jährlich zum Einsatz. Diese dynamische Entwicklung wäre ohne Verbesserung der Technik und insbesondere der Einführung der Koronarstents nicht denkbar gewesen. Die Gefässstützen haben seit ihrer Einführung vor mehr als 20 Jahren zu einer erheblichen Verbesserung der Sicherheit und Effizienz perkutaner Koronarinterventionen beigetragen, indem sie äusserst effizient die Entstehung drohender Gefässverschlüsse verhindern und die Notwendigkeit notfallmässiger aortokoronarer Bypassoperation neu fast vollständig eliminierten [1, 2]. Hingegen fiel die Reduktion der Restenose von unbeschichteten Stents (BMS: bare metal stent im Vergleich zur Ballonangioplastie nur moderat aus (30–40%-ige Reduktion), was erneute Revaskularisationseingriffe immer noch in 15–20% aller Prozeduren notwendig machte [3]. Medikamentös beschichtete Stents (drug-eluting stents: DES) der ersten Generation, die antiproliferative Substanzen aus oberflächenadhärenten Polymeren freisetzen, um die Proliferation von glatten Muskelzellen nach Stentimplantation zu minimieren, haben die Restenose und Notwendigkeit erneuter Revaskularisationseingriffe im Vergleich zu unbeschichteten Stents in fast allen untersuchten Läsionen und Patientenkollektiven um 50–70% reduziert. Dieser therapeutische Nutzen wurde jedoch durch das Auftreten von späten Stentthrombosen geschmälert und hat eine Debatte über die Sicherheit der Endoprothesen ausgelöst. In der folgenden Übersicht werden der Nutzen sowie die Risiken medikamentös beschichteter Stents der ersten

Generation (Sirolimus-beschichteter CYPHER-Stent: SES, Paclitaxel-beschichteter TAXUS-Stent: PES) diskutiert und die kürzlich publizierte Stellungnahme der Arbeitsgruppe für Invasive Kardiologie und Akutes Koronarsyndrom der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie zusammengefasst [4].

## Das Problem der Restenose

Die Inzidenz der Restenose in mit BMS behandelten Segmenten beläuft sich auf 20 bis 30% und erfordert erneute Revaskularisationen im Zielsegment in ungefähr 15% der Fälle. Weltweit müssen sich folglich etwa 600 000 Patienten einer Reintervention unterziehen, die ihrerseits bei ungefähr 300 000 Patienten von einer zweiten oder dritten Reintervention gefolgt ist. Die ökonomischen Kosten der restenosebedingten, erneuten Revaskularisation betragen insgesamt ungefähr 12 Milliarden US-Dollar (ungefähr 19 000 US-Dollar pro Patient), was zu Mehrkosten von umgerechnet 2700 US-Dollar pro initial durchgeführter Koronarintervention pro Patient führt. Darüber hinaus bedingt die Restenose wie jede Rehospitalisation auch eine Beeinträchtigung der Lebensqualität: So weisen Patienten mit Restenose häufiger Angina pectoris, eine grössere Einschränkung der physischen Leistungsfähigkeit sowie insgesamt eine geringere Lebensqualität auf als Patienten ohne Wiederverengung [5]. Selten kann die Restenose auch zu ischämischen Komplikationen führen. So manifestieren sich 10–20% der hochgradigen Restenosen in mit BMS behandelten Patienten im Rahmen eines Myokardinfarktes, wobei sich die Mortalität proportional zum Restenosegrad verhält [4].

## Nutzen von medikamentös beschichteten Koronarstents

DES reduzieren im Unterschied zu BMS durch Freisetzung von proliferationshemmenden Substanzen wirkungsvoll die neointimale Hyperplasie nach Stentimplantation. Zahlreiche randomisierte Studien und Metaanalysen in grossen Patientenkollektiven haben wiederholt belegt, dass DES im Vergleich zu BMS zu einer massiven Reduktion der Restenose sowie des Bedarfs erneuter Revaskularisationseingriffe von 50 bis 70% führen [6–14]. Alle aktuellen Analysen mit Einschluss von insgesamt über 20 000 Patienten zeigen eine erhebliche und dauerhafte Senkung der Restenose und des Bedarfs erneuter Revaskularisa-

<sup>1</sup> Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie

Beiträge der Rubrik «Empfehlungen» werden nicht redaktionell revidiert. Die inhaltliche Verantwortung liegt bei den Autoren.

tionseingriffe. Dies wurde kürzlich bestätigt durch die derzeit grösste Netzwerk-Metaanalyse bei 18 023 Patienten unter Einschluss von 38 randomisierten Studien. Im Vergleich zum jeweils identischen BMS wurde die Notwendigkeit erneuter Revaskularisationseingriffe um 70% für Sirolimus beschichtete Stents (SES: sirolimus-eluting stent) und um 58% für Paclitaxel-beschichtete Stents (PES: paclitaxel-eluting stent) reduziert [15]. Dieser Nutzen in der Reduktion der Restenoserate bleibt langfristig erhalten [16, 17] und führt zu einer deutlichen Abnahme der Hospitalisationen für erneute Revaskularisationseingriffe. Die Kosteneffektivität von DES wurde in der BASKET-Studie beleuchtet und bewahrheitete sich vor allem bei älteren Patienten (>65 Jahre: Mehrzahl der Patienten, die einer PCI unterzogen werden) und solchen mit komplexen Charakteristika (>1 Segment, Stentlänge >20 m, kleine Stentdurchmesser <3,0 mm). Während bei BMS eine erneute Revaskularisation bei ungefähr 15% der Patienten notwendig ist, kann dies mit DES der ersten Generation auf etwa 5% reduziert werden. Aufgrund dieser absoluten Reduktion von 10% liessen sich pro 1000 behandelte Patienten theoretisch 100 primäre Reinterventionen, 50 sekundäre Reinterventionen infolge wiederholter Restenose sowie 1% oder zehn Fälle eines restenosebedingten Myokardinfarkts vermeiden.

### Risiken von medikamentös beschichteten Stents

Eine seltene, jedoch folgenschwere Komplikation von BMS wie DES ist die Stentthrombose. Es handelt sich dabei um den kompletten thrombotischen Verschluss des Implantats. Die Kategorisierung erfolgt nach dem zeitlichen Auftreten: Stentthrombosen, die innerhalb eines Monats auftreten, werden als früh, solche, die zwischen einem Monat und einem Jahr auftreten, als spät, und diejenigen, die sich mehr als ein Jahr nach Stentimplantation ereignen, als sehr spät bezeichnet [4]. Die Mortalität infolge Stentthrombose ist hoch und vergleichbar mit derjenigen spontan auftretender Myokardinfarkte [4, 18].

Mehrere Metaanalysen haben belegt, dass hinsichtlich der Inzidenz früher Stentthrombosen kein Unterschied zwischen DES und BMS besteht (0,4–0,6%) [4, 15, 19, 20]. Ebenso zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von späten (1 Monat bis 1 Jahr) Stentthrombosen. Im Gegensatz hierzu treten jedoch sehr späte (>1 Jahr) Stentthrombosen etwas häufiger mit DES als BMS auf. Erste Hinweise hierfür ergaben sich im Langzeitverlauf von 826 Patienten der BASKET-LATE-Studie. In der Bern-Rotterdam-Kohortenstudie, welche 8146 konsekutive Patienten untersuchte, zeigte sich, dass die Inzidenz früher (<1 Monat) Stentthrombosen (1,1%) mit derjenigen früherer Studien vergleichbar war. Der Langzeitverlauf offenbarte jedoch ein kontinuierlich anhaltendes Risiko später Stentthrombosen von ungefähr 0,6% pro Jahr ohne Hinweise für eine abnehmende Tendenz bis zu drei Jahren nach Stentimplantation [21]. Diese Tendenz wurde auch in der 38 Studien umfassenden Netzwerk-Metaanalyse bestätigt, in welcher das Risiko sehr später Stentthrombosen mit DES gegenüber BMS erhöht war (PES: HR: E, 95% IC 1,2–4,2, P = 0,02; SES: HR: 1,9, 95% IC 1,0–3,9, P = 0,04) [15]. Ähnliche Resultate wurden in einer systematischen Übersicht von 14 Studien mit SES [17] sowie von fünf Studien mit PES erhoben [16].

Es ist hervorzuheben, dass diese Studien *primäre* Stentthrombosen (d.h. ohne interkurrente Revaskularisation) erfasst haben, während *sekundäre* Stentthrombosen nach interkurrenter Revaskularisation aufgrund von Restenosen teilweise zensuriert wurden und somit unbeschichtete Stents bevorteilten. Unter Berücksichtigung dieses Sachverhalts und der neu vorgeschlagenen Stentthrombose-Definitionen hat sich eine Arbeit ausschliesslich mit den unterschiedlichen Definitionen der Stentthrombose befasst. In dieser Studie finden sich keine Hinweise auf signifikante Unterschiede in der Gesamtinzidenz der Stentthrombose zwischen BMS und DES bei einem Langzeitverlauf bis zu vier Jahren. Des Weiteren wurde beobachtet, dass Stentthrombosen bei unbeschichteten Stents etwas häufiger nach interkurrenter Revaskularisation auftraten [22].

### Sicherheit von medikamentös beschichteten Koronarstents

Aufgrund der oben geschilderten Schwierigkeiten einer einheitlichen Definition der Stentthrombose sind zweifelsfreie klinische Endpunkte wie Tod und Myokardinfarkt sinnvoller in der Bewertung des globalen Sicherheitsprofils von Stents. Nachfolgend werden daher die Mortalitäts- und Myokardinfarktraten von Beobachtungsstudien und Metaanalysen prospektiv randomisierter Studien im Langzeitverlauf diskutiert.

### Beobachtungsstudien

Eine schwedische Beobachtungsstudie (SCAAR-Register) verglich den klinischen Verlauf von 6033 Patienten mit beschichteten Stents und 13 738 Patienten mit unbeschichteten Stents. Nach drei Jahren bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des primären Endpunkts (Tod und Myokardinfarkt) zwischen medikamentös beschichteten und unbeschichteten Stents. In einer Landmark-Analyse ergaben sich jedoch Differenzen im zeitlichen Verlauf mit einem Trend zu weniger Ereignissen mit medikamentös beschichteten Stents während der ersten sechs Monate nach Stentimplantation (HR = 0,94, 95% CI 0,83–1,06), gefolgt von einem höheren Risiko im darauffolgenden Zeitintervall (HR = 1,20, 95% CI 1,05–1,57). Ausserdem war das Mortalitätsrisiko nach drei Jahren höher mit medikamentös beschichteten als unbeschichteten Stents (RR = 1,18, 95% CI 1,04–1,35). Diese Resultate wurden allerdings in einer vervollständigten Analyse des SCAAR-Registers unter Einschluss aller Patienten, die im Jahr 2005 behandelt wurden, revidiert. Bei nunmehr 35 262 Patienten konnte kein Unterschied mehr hinsichtlich Mortalität (RR = 1,03, 95% CI 0,94–1,14) sowie des kombinierten Endpunkts Tod und Myokardinfarkt (RR = 1,01, 95% CI 0,94–1,09) nachgewiesen werden. Darüber hinaus fiel im Jahr 2005 isoliert betrachtet die Tod- und Myokardinfarktrate von medikamentös beschichteten Stents tendenziell niedriger aus als diejenige von unbeschichteten Stents (RR = 0,69, 95% CI 0,59–0,81 während der ersten sechs Monate nach dem Eingriff; RR = 0,93, 95% CI 0,76–1,13 mehr als ein Jahr nach Stentimplantation).

Das multizentrische, prospektive REAL-Register [24] untersuchte den klinischen Verlauf von 10 629 konsekutiven Pa-

tienten (DES: 3064, BMS: 7565). Nach Korrektur für Differenzen der Patientencharakteristika zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich Mortalität (DES: 6,8% vs. BMS: 7,4%,  $P = 0,35$ ) und dem kombinierten Endpunkt Tod und Myokardinfarkt (DES: 11% vs. BMS: 12%,  $P = 0,12$ ).

Die Western-Denmark-Studie hat den klinischen Verlauf von 12 325 Patienten untersucht (DES: 8847, BMS: 3548) und konnte nach Korrektur für Differenzen der Patientencharakteristika hinsichtlich Mortalität und Myokardinfarkt keine Unterschiede zwischen den beiden Stenttypen aufzeigen.

Eine Beobachtungsstudie des Thoraxzentrums in Rotterdam [25] verglich SES (N = 976), PES (N = 2776) und BMS (N = 2287) über eine Zeitdauer von drei Jahren und beobachtete eine signifikant niedrigere Mortalität in dem mit SES behandelten Kollektiv (HR = 0,71, 95% CI = 0,54–0,92,  $P = 0,008$ ) im Vergleich zu PES und BMS.

Die Studie des National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH) [26] verglich den klinischen Verlauf von 3223 Patienten (DES: 1460, BMS: 1736) und konnte im Einjahresverlauf keinen Unterschied hinsichtlich Mortalität und dem kombinierten Endpunkt Tod und Myokardinfarkt aufzeigen (BMS: 8,2% vs. DES: 7,4%,  $P = 0,34$ ).

Der klinische Verlauf einer weiteren Registerstudie der Wake Forrest University [27] hat mit 1164 Patienten in der BMS-Gruppe und 2287 Patienten in der SES-Gruppe hinsichtlich Mortalität (SES: 4,9% vs. BMS: 7,1%,  $P = 0,03$ ) und dem kombinierten Endpunkt Tod und Myokardinfarkt (SES: 7,8% vs. BMS: 10,7%,  $P = 0,02$ ) neun Monate nach Behandlung bessere Ergebnisse im Patientenkollektiv mit SES dokumentiert.

### Fall-Kontrollstudien

Vor kurzem wurde die Sicherheit von DES im Vergleich zu BMS in zwei Fall-Kontrollstudien untersucht. Eine Studie aus Ontario, Kanada [28] zeigte eine signifikante Verminderung der Mortalität um 2,3% bei DES behandelten Patienten (DES: 5,5% vs. BMS: 7,8%, relative Risikoverminderung: 30%,  $p < 0,001$ ). Ähnliche Resultate fanden sich in einem Register aus Massachusetts [29], indem nach zwei Jahren eine niedrigere Mortalität im mit DES (9,4%) behandelten Patientenkollektiv im Vergleich zur BMS-Gruppe (11,9%, relative Risikoreduktion 21%) beobachtet wurde.

Aufgrund unterschiedlicher Patienten- und Läsionscharakteristika sowie des unkontrollierten Faktors der Selektionsbias durch den behandelnden Arzt in der Stentauswahl sind die Resultate der Beobachtungsstudien mit Vorbehalt zu interpretieren und dienen eher der Formulierung von Hypothesen für künftige Studien.

### Metaanalysen randomisierter Studien

Aussagekräftiger in der Analyse der Endpunkte Tod und Myokardinfarkt sind die Resultate randomisierter Studi-

en sowie von Metaanalysen zwischen DES und BMS. Der klinische Langzeitverlauf nach Implantation von DES der ersten Generation und BMS wurde in zwei Metaanalysen untersucht. Die erste verglich PES und die zweite SES mit den ansonsten identischen unbeschichteten Stents. In beiden Analysen fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich Mortalität oder dem kombinierten Endpunkt Tod und Myokardinfarkt im Langzeitverlauf bis fünf Jahre nach Stentimplantation [30, 31].

Ebenso konnten in der bisher umfassendsten Netzwerk-Metaanalyse von 18023 Patienten keine Unterschiede hinsichtlich Mortalität und des kombinierten Endpunkts Tod oder Myokardinfarkt nachgewiesen werden [15]. In dieser Arbeit wurde auch eine nach Diabetes stratifizierte Analyse durchgeführt. Diese zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Mortalität und des kombinierten Endpunkts Tod oder Myokardinfarkt zwischen DES und BMS. Aufgrund dieser Analysen ergeben sich keine Hinweise für eine erhöhte Mortalität oder Myokardinfarktrate mit DES im Vergleich zu BMS.

### Schlussfolgerung

Die derzeit verfügbaren Daten des Vergleichs von DES der ersten Generation und BMS erlauben die folgenden Konklusionen:

DES reduzieren im Vergleich zu BMS die Restenose und damit den Bedarf an erneuten Revaskularisationseingriffen. Damit einhergehend sind die Verminderung von sekundären Komplikationen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität.

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede im Risiko von *frühen* und *späten* Stentthrombosen. Die Inzidenz von *sehr späten* Stentthrombosen (>1 Jahr) erscheint mit DES der ersten Generation etwas höher verglichen mit BMS. Dieses leicht erhöhte Risiko ist jedoch nicht mit einer höheren Todes- oder Myokardinfarktrate vergesellschaftet. Dies gilt bis zu einem Verlauf von vier Jahren. Das leicht erhöhte Risiko von sehr späten Stentthrombosen wird durch den überwiegenden Nutzen in der Reduktion erneuter Revaskularisationseingriffe und die Vermeidung von damit vergesellschafteten Risiken kompensiert.

Die sorgfältige Indikationsstellung bei Verwendung von DES spielt eine wichtige Rolle in der Prävention möglicher Komplikationen. Dieser Aspekt wird in der kürzlich publizierten, ausführlichen Stellungnahme der Arbeitsgruppe «Interventionelle Kardiologie und Akutes Koronarsyndrom» diskutiert [4].

#### Korrespondenz:

PD Dr. Jean-Christophe Stauffer  
Präsident

Interventionelle Kardiologie und akute Koronarsyndrome  
Service de Cardiologie

CHUV  
CH-1011 Lausanne

[jean-christophe.stauffer@chuv.ch](mailto:jean-christophe.stauffer@chuv.ch)

#### Literatur

Die vollständige nummerierte Literatur kann unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch) eingesehen werden.