



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2007

Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten- freisetzenden Koronarstents (DES) – ein Positionspapier der DGK

**Statement von Prof. Dr. Sigmund Silber / München
über eine Evidenz-basierte Analyse von 57 randomisierten,
kontrollierten Studien an 25.350 Patienten im Auftrag der
Klinischen Kommission und des Vorstandes der DGK**

1 Warum braucht man DES ?

Die perkutane Koronarintervention (PTCA, PCI) ist weltweit die häufigste Art der myokardialen Revaskularisation. Die Einführung der Stentimplantation Anfang der 90er Jahre führte zu einer erheblichen Zunahme der Sicherheit der Ballondehnung mit verbessertem klinischen Verlauf. Koronarstents sind Fremdkörper und induzieren dementsprechend eine Gewebsreaktion im Sinne einer Intimahyperplasie. Diese ist oft überschießend und führt zu einer letztendlich iatrogenen Krankheit: der (In)-Stent Restenose.

Medikamenten-freisetzende Koronarstents (Drug-eluting Stents / DES) setzen lokal in der Koronararterie antiproliferative Medikamente frei. Der wachstumshemmende Effekt bewirkt einerseits – wie gewünscht – eine Hemmung der überschießenden Intimahyperplase, andererseits aber – unerwünscht – auch eine verzögerte Endothelialisierung („Einheilung“) der Stentstreben mit dadurch bedingter verlängerter Gefahr einer Stentthrombose. Die Stentthrombose ist eine potenziell lebensgefährliche, akute Komplikation mit zirka 30- bis 45%-iger Mortalität. Zur Vermeidung von Stentthrombosen hat sich die duale Plättchenhemmung (ASS und Clopidogrel) als unabdingbar erwiesen. DES sind eine medizinische Innovation, da sie durch signifikante Reduktion der erforderlichen Re-Interventionen die Lebensqualität der Patienten verbessern und die Häufigkeit erneuter Krankenhauseinweisungen reduzieren. Andererseits erhöht die verzögerte Endothelialisierung das Risiko später Stentthrombosen. Nachdem mittlerweile weltweit über sechs Millionen DES implantiert wurden, stellt sich jetzt die Frage nach ihrer Sicherheit.

Ziel des Positionspapieres der DGK ist es, einen Überblick über die aktuelle Studienlage zu DES übersichtlich darzustellen und in Anbetracht der Wertung der Evidenz dieser Studienempfehlungen zum Einsatz von DES sowie der damit in Verbindung stehenden notwendigen Dauer der verlängerten Clopidogrelgabe abzugeben.

2. Welchen DES sollte man verwenden ?

a. Wirksamkeit der DES:

Wirksamkeit nach 6 – 9 Monaten:

Insgesamt wurden 25350 Patienten in 57 randomisierten Studien untersucht. 20 dieser Studien hatten einen primären klinischen Endpunkt und zehn davon hatten ihn erreicht, das heißt die klinische Wirkung wurde in zehn von 57 Studien zum Zeitpunkt von sechs bis neun Monaten nach der Implantation nachgewiesen:

*Evidenz-basierte Bewertung der Wirksamkeit nach sechs bis neun Monaten:
(De-novo Stenosen in nativen Koronargefäßen)*

Hohe Evidenz, da klinische Wirksamkeit in randomisierten Studien mit primärem klinischen Endpunkt dokumentiert wurde:	
Stent:	Studie:
Cypher (Cordis / J&J)	SIRIUS
Taxus (Boston Scientific)	TAXUS-IV, TAXUS-V, (TAXUS-VI)
Endeavor (Medtronic)	ENDEAVOR-II
Mittlere Evidenz, da Wirksamkeit in randomisierten Studien mit primärem Surrogat-Endpunkt dokumentiert wurde:	
Xience V / Promus (Abbott / Boston Scientific)	SPIRIT-II, SPIRIT-III
Yukon (Translumina)	ISAR-TEST

Wirksamkeit im Langzeitverlauf:

Für die beiden am häufigsten verwendeten DES (Cypher und Taxus) liegen bereits Langzeitergebnisse zur TVR (Target Vessel Revascularization) über drei bis fünf Jahre vor. Die folgende Tabelle belegt die aus den randomisierten Doppelblindstudien nachgewiesene, unvermindert anhaltende Wirksamkeit (* p < 0,05 für DES im Vergleich zum BMS)

Cypher-Stent		Taxus-Stent	
Unbeschichteter Kontrollstent gleicher Bauart (BMS)	Cypher-DES	Unbeschichteter Kontrollstent gleicher Bauart (BMS)	Taxus-DES
27,5%	12,1% *	24,7%	17,2% *

b. Sicherheit der DES:

Die in den randomisierten DES-Studien berechneten Patientenzahlen waren – wenn überhaupt – auf den Nachweis der Wirksamkeit von DES ausgerichtet. Da Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkte oder Stentthrombosen sehr selten auftreten, sind alle diese Studien nicht geeignet, um solche Ereignisse wissenschaftlich fundiert zu erkennen oder in Relation zu setzen. Um solche Ereignisse statistisch korrekt zu erfassen, wären Studien mit zirka 10.000 Patienten über einen längeren Zeitraum erforderlich.

Da bislang aussagefähige Studien mit ausreichender Power und primärem Sicherheitsendpunkt zur Fragestellung des DES-Sicherheit nicht vorliegen, müssen wir uns notgedrungen mit Metaanalysen der randomisierten Studien behelfen. Metaanalysen sind eine „Vermischung“ von vielen kleinen Studien ungenügender Power und führen oft zu falschen Schlüssen. Daher sollten Metaanalysen eigentlich nur herangezogen werden, um Hypothesen zu generieren, die dann in prospektiven, randomisierten Studien bewiesen oder widerlegt werden müssen.

Es liegen zwei grundsätzlich unterschiedliche Ansätze zur Metaanalyse der Cypher-Studien (RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS) und der Taxus-Studien (TAXUS-I, -II, -IV, -V, und -VI) vor: Entweder die Analyse der patientenindividuellen Datensätze, die von den Herstellerfirmen zur Verfügung gestellt wurden oder eine „Intention-to-treat“-Analyse der publizierten Daten (alle nicht signifikant):

Methode der Metaanalyse:	Stent:	Patienten	Nachbeobachtung	Tod BMS	Tod DES
patienten-individuell	Cypher	1748	4 Jahre	5,3 %	6,7 %
patienten-individuell	Taxus	3513	2-4 Jahre	6,6 %	6,1 %
Intention-to-treat	Cypher	1748	3-4 Jahre	3,33 %	4,67 %
Intention-to-treat	Taxus	3364	1-4 Jahre	2,01 %	2,15 %

Beide analytischen Ansätze ergaben für beide Stents keine statistisch signifikante Steigerung der Mortalität durch DES – aber das „Signal“ ist nicht zu übersehen.

3. Wie lange soll Clopidogrel gegeben werden?

Randomisierte, prospektive Studien zu dieser Fragestellung liegen nicht vor. Aus den großen Registern wurde ersichtlich, dass späte und sehr späte Stentthrombosen nicht selten auch unter Einnahme von ASS und Clopidogrel auftreten. Für eine Empfehlung, Clopidogrel länger als ein Jahr zu geben, gibt es keine belastbaren Daten.

Die Empfehlung, ob Clopidogrel nach DES sechs oder zwölf Monate verabreicht werden soll (ESC Leitlinien zur PCI, European Heart Journal, 2005), kann vom individuellen Risiko einer Stentthrombose abhängig gemacht werden:

Sechs Monate Clopidogrel:
bei „einfachen Stenosen“ und Fehlen einer Comorbidität mit erhöhtem Risiko einer Stentthrombose

Zwölf Monate Clopidogrel:
bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Stentthrombose

Patientenbezogene Risikofaktoren für eine Stentthrombose sind:

- höheres Patientenalter
- deutlich erniedrigte linksventrikuläre Auswurffraktion (LV-EF < 30%)
- Niereninsuffizienz
- akutes Koronarsyndrom

Angiografische und prozedurale Risikofaktoren für eine Stentthrombose sind:

- kleine Gefäße
- lange Stents
- multiple Läsionen, multiple Stents
- ostiale und Bifurkationsstenosen
- inkomplette Stententfaltung, ungenügende Aufdehnung der Koronararterie

4. Empfehlungen zum Einsatz von DES:

- Einsatz von DES bevorzugt bei erhöhtem Risiko einer Restenose:

- a. Stabile, KHK mit zu einer Symptomatik / Myokardischämie führenden de-novo Koronarstenose eines Gefäßes < 3,0 mm Durchmesser und/oder > 15 mm Länge
- b. nach erfolgreicher Wiedereröffnung eines chronisch verschlossenen Koronargefäßes
- c. In-Stent Restenose eines unbeschichteten Koronarstents

- Einsatz von DES zurückhaltend bei erhöhtem Risiko einer Stentthrombose:

- a. höheres Patientenalter
- b. deutlich eingeschränkte LV-Funktion
- c. Niereninsuffizienz
- d. diffuse KHK mit Mehrgefäß-PCI
- e. STEMI

- keine DES, wenn die Möglichkeit einer verlängerten Clopidogrelgabe nicht gegeben oder nicht eruierbar ist:

- a. Anamnese hinsichtlich Compliance schwierig zu erheben
- b. multimorbide Patienten mit hoher Tablettenanzahl
- c. demnächst geplante Operation
- d. erhöhtes Blutungsrisiko
- e. bekannte Clopidogrelallergie
- f. bei strikter Indikation zur zusätzlichen Dauerantikoagulation, in Abhängigkeit vom Einzelfall

5. Weiterentwicklungen:

Eine Entwicklung neuer DES ist notwendig mit Substanzen bzw. Substanzkombinationen, die einerseits die Neointimaproliferation hemmen und andererseits die Endothelialisierung fördern. Ein resorbierbares Polymer und idealerweise resorbierbare Stents sind wünschenswert. Besser als viele kleine Studien ohne Power für den klinischen Verlauf, sind weniger, aber grössere Studien mit primärem klinischen Endpunkt bezüglich der Wirksamkeit. Neu zugelassene DES sollten in ein obligatorische Register mit Langzeitnachbeobachtung. Es ist auch im Interesse der Kostenträger, solche Register zu finanzieren.

Kontakt:

Prof. Dr. Sigmund Silber

Kardiologische Gemeinschaftspraxis und Praxisklinik

Am Isarkanal 36

81379 München

Tel.: 089 / 74 21 51 30

Fax: 089 / 74 21 51 31

E-Mail: sigmund@silber.com