

# Medikamentfreisetzende Stents bei Koronarinterventionen im Vergleich zu nicht beschichteten Stents

Rapid Assessment



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Rapid Assessment LBI-HTA Nr. 001  
ISSN-Online: XXX



# Medikamentfreisetzende Stents bei Koronarinterventionen im Vergleich zu nicht beschichteten Stents

Rapid Assessment



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, November 2006

## IMPRESSUM

### Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH  
Operngasse 6/5. Stock, A-1010 Wien  
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impresum.php>

### Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)  
Garnisonngasse 7/20, A-1090 Wien  
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Rapid Assessments LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Assessments erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Rapid Assessment LBI-HTA Nr. 001  
ISSN-online: XXX

[http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/type/2\\_rapid\\_assessment.html](http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/type/2_rapid_assessment.html)

© 2006 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Inhalt.....	3
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	7
3 Label und Off-label use.....	7
4 Literatúrauswahl.....	9
5 Sicherheit.....	9
6 Effektivität.....	15
7 Kosteneffektivität.....	17
8 Diskussion.....	19
9 Reviews: Problematik Drug Eluting Stents aus der Sicht des Kardiologen, Stand 11/06. ....	21
Univ. Prof. Dr. D. Glogar.....	21
Univ. Doz. Dr. Dr. hc. Robert D. Fitzgerald.....	24
10 Abkürzungen.....	26
11 Literatur.....	27

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 5-1: Clinical Trials image provided by the American College of Cardiology Foundation.....	11
Abb.5-2: Editorials image provided by the American College of Cardiology Foundation.....	12

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 7-1: Durchschnittswert von CYPHER (0,16) und TAXUS (0,09).....	18
--	----



# 1 Hintergrund

Herz-Kreislaufversagen ist in den Industrienationen nach wie vor die Sterbeursache Nummer eins. Entsprechendes Interesse gilt der Behandlung der koronaren Herzkrankheit (KHK). Einen wesentlichen Bestandteil der Therapie von Angina pectoris und Herzinfarkt stellt die perkutane koronare Intervention (PCI) zur Revaskularisation von signifikant verengten bzw. verschlossenen Herzkranzarterien (Stenosen) dar.

**KHK-Therapie:**  
perkutane koronare Intervention/PCI bei verengten bzw. verschlossenen Herzkranzarterien/ Stenosen

## PCI in Österreich

In Österreich wurden im Jahr 2005 18.591 PCI durchgeführt. Nach der beobachteten Entwicklung der vorangegangenen Jahre ist heute mit einer Zahl von mehr als 20.000 PCI pro Jahr zu rechnen. Der Anteil von Stentimplantationen im Zuge der PCI lag 2004 bei 87% im Jahr 2005 schon bei 91%.

**PCI in Österreich: Ca 20.000 pro Jahr, 91% mit Stents**

## Restenose

Nach PCI tritt jedoch in 10-20% der Fälle eine erneute, klinisch relevante Verengung (Restenose) der behandelten Stelle auf. Bei HochrisikopatientenInnen liegt dieser Wert noch deutlich höher. Diese Restenosen werden durch erneute Revaskularisation behandelt.

**10-20% Restenosen, erneute Revaskularisation**

Durch Einführung der Medikament freisetzenden Stents (drug eluting stents) konnte diese Restenoserate deutlich gesenkt werden.

**DES: Verringerung der Restenoserate**

## DES-Anteil in Österreich

Der Anteil der drug eluting stents (DES) an allen Stentimplantationen hat im Zeitraum 2003-2005 dramatisch zugenommen (2003, 2004, 2005: 22%, 44%, 66%). Damit ist auch in Österreich davon auszugehen, dass der aktuelle DES-Anteil bei etwa 80% und liegt, was den Beobachtungen in anderen Ländern entspricht. Der Anteil von Sirolimus- bzw. Paclitaxel-beschichteten Stents unter den DES lag 2005 bei über 70%. Der Rest verteilt sich auf Stents mit Beschichtungen, welche meist Derivate der beiden vorgenannten sind wie Everolimus, ABT.578, Tacrolimus, etc.

**DES-Anteil: 2005 66%, 2006: 80% ?**

## Kosten

DES sind zwar teurer (€ 1.000-1.500) als nicht beschichtete Stents (€200-800) tragen aber das Potenzial Kosten zu sparen durch die Vermeidung neuerlicher Revaskularisationen.

**Vermeidung von Revaskularisationen**

## Sicherheit

Im Jahr 2006 sind Untersuchungen am ACC-Kongress (März Atlanta), am Welt-und Europakongress für Kardiologie (Sep. Barcelona) sowie am Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Symposium (Okt. Washington) präsentiert und diskutiert worden, die die Langzeitsicherheit der DES in Frage stellen. Die kontroversielle Diskussion führte zur Verunsicherung der Interventionellen Kardiologie. Die Folgen waren reduzierter Einsatz der DES bis hin zu extremer Reduktion von 50% des Einsatzes von DES in Schweden.

**Herbst 2006: Verunsicherung über Langzeitsicherheit**





## 2 Fragestellung

### Sicherheit

Sind DES im Einsatz zur Behandlung von koronaren Gefäßverengungen sicher?

Gibt es erhöhte Raten von Stent-Thrombosen mit DES im Vergleich zu BMS und führen diese zu erhöhten Raten von Myokardinfarkten und Tod?

**Fragen des Mini-Assessments zur Sicherheit und Wirksamkeit von DES**

### Effektivität

Können DES die Restenoserate und in Folge die Revaskularisationsrate im Vergleich zu BMS/bare metal stent signifikant senken?

### Kosteneffektivität

Können Kosten eingespart werden?

Wie hoch sind die inkrementellen Kosten pro vermiedener Revaskularisation?

### Empfehlungen

Welche Empfehlungen für den Einsatz der DES können aus der aktuellen Literatur abgeleitet werden?

## 3 Label und Off-label use

Beim Einsatz der DES ist man sich in Fachkreisen darüber einig, dass bei einem DES-Anteil von 80% bis 90% an allen Stent-Implantationen, eine sehr große Anzahl von off-label use, also Verwendung der Therapie außerhalb der zugelassenen Indikationen zu verzeichnen ist. Die beiden Produkte mit dem häufigsten Einsatz sind der Sirolimus abgebende Cypher-Stent von Johnson & Johnson und der TAXUS-Stent von Boston Scientific. Die Indikationen für den Einsatz von DES nehmen durch laufende Studien ständig zu. So gilt für den TAXUS Liberté das Einsatzgebiet:

*Behandlung von de novo-Läsionen und Restenose-Läsionen oder Totalverschlüssen in nativen Koronararterien bei Patienten mit Koronararterienerkrankungen - Angina, stumme Ischämie, akuter Myokardinfarkt - indiziert, um den Lumendurchmesser zu verbessern und Restenose innerhalb des Stents und an den Stentenden zu reduzieren.*

*Das TAXUS Liberté Stentsystem ist außerdem für die Behandlung von akuten oder drohenden Verschlüssen bei Patienten indiziert, bei denen eine Interventionsbehandlung keinen Erfolg aufwies. Die zu behandelnde Läsion sollte bei einem Referenz-Gefäßdurchmesser von 2,25 bis 4,00 mm kürzer als die Nennlänge des Stents sein (8 mm, 12 mm, 16 mm, 20 mm, 24 mm, 28 mm oder 32 mm).*

**bei 80-90% Anteil von DES an allen Stent-Implantationen: hoher off-label use**

**Label (=zugelassene Anwendung) use**

**zahlreiche  
Kontraindikationen**

**Kontraindikation:**

- ❖ Nachgewiesene Überempfindlichkeit gegen Paclitaxel oder strukturverwandte Verbindungen
- ❖ Nachgewiesene Überempfindlichkeit gegen das Polymer oder dessen individuelle Komponenten
- ❖ Nachgewiesene Edelmetallallergie
- ❖ Starke Reaktion auf Kontrastmittel, die vor der Platzierung des TAXUS Liberté Stents nicht prämedikativ behandelt werden kann
- ❖ PatientInnen, bei denen Thrombozytenaggregationshemmer- und/oder Antikoagulanzen-Therapie kontraindiziert sind
- ❖ Stentimplantation in Vena saphena-Transplantaten
- ❖ Ungeschützter Hauptstamm der linken Koronararterie
- ❖ Stark verkalkte Läsionen
- ❖ Läsionen an Arteriensegmenten mit stark gewundener Anatomie
- ❖ Läsionen an einer Bifurkationsstelle
- ❖ Eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 30%
- ❖ PatientInnen mit kardiogenem Schock
- ❖ PatientInnen mit nachgewiesenem oder wahrscheinlichem intraluminalem Thrombus
- ❖ Alle PatientInnen, bei denen eine Läsion festgestellt wird, welche die korrekte Stentfreisetzung beeinträchtigen könnte
- ❖ Direct Stenting von Totalverschlüssen

*aus der aktuellen Gebrauchsanweisung des TAXUS Liberté © 2006 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved zur Verfügung gestellt von Boston Scientific Austria*

**Veränderung bei  
Kontraindikationen**

Noch vor einem Jahr wies die Liste der Kontraindikationen auch die Punkt auf:

- ❖ In-Stent-Restenose
- ❖ Myokardinfarkt < 72 Stunden vor der Platzierung des TAXUS Liberté
- ❖ Totaler Verschluss des Zielgefäßes

Ähnliche Indikationen können für den Cypher-Stent angenommen werden. Schon aus der Indikationsentwicklung heraus ist also zu erkennen, dass mit einer Zunahme des Einsatzes der DES gerechnet werden muss, obwohl es fraglich ist, ob damit die gesamte Zunahme zu erklären ist.

## 4 Literatúrauswahl

Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Es wurden Arbeiten ausgewählt, die möglichst aktuelle Reviews und Metaanalysen zu den vorliegenden Fragen beinhalten. Auch online Medien wurden berücksichtigt (z.B. theHeart.org). Dabei ging es primär um die Beiträge der beiden letzten Themen-relevanten kardiologischen Kongresse in Barcelona (2.-6. Sep: ESC & WCC) und Washington (22.-27.Okt.: TCT).

Ebenso wurden Partnerinstitute des LBI-HTA kontaktiert und entsprechende HTA-Reports, welche von diesen Instituten zum Thema DES bereits erstellt worden sind, angefordert. Da diese Reports bereits zu einem früheren Zeitpunkt erstellt wurden, sind sie zwar sehr umfangreich im Bereich der Fragestellungen und Analysen, welche sie behandeln, können jedoch nicht die aktuellsten Daten berücksichtigen, die zur momentanen Verunsicherung geführt haben.

**Mini-Assessment:  
Methode der raschen  
Literaturübersicht als  
Reaktion auf  
Verunsicherung**

## 5 Sicherheit

Beim Einsatz beschichteter Stents ist im Allgemeinen mit denselben Komplikationen wie bei unbeschichteten Stents zu rechnen. Darüber hinaus können aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung der freigesetzten Substanzen mehr Stentthrombosen, sogenannte Randeﬀekte sowie inkomplette, späte Stentapositionen beobachtet werden.

Die aktuell am meisten diskutierte von diesen Nebenwirkungen ist die Stentthrombose, da sie ein erhöhtes Risiko für ein schwerwiegendes kardiales Ereignis wie Myokardinfarkt oder Tod aufweist.

**Stentthrombosen  
sind lebensbedrohend**

### 9-12 Monate Follow-up

Die meisten Metaanalysen der letzten Jahre, die Sirolimus-beschichtete Stents (SES) und Paclitaxel-beschichtete Stents (PES) auf Polymerbasis (TAXUS) untersuchten, arbeiteten primär mit Follow-up Zeiten von 9-12 Monaten. In diesem Beobachtungsintervall konnte eindeutig die Effektivität der DES bezüglich der Restenoserate gezeigt werden und ebenso konnte kein erhöhtes Risiko für Mortalität oder Myokardinfarkt beobachtet werden. Stentthrombosen traten bei DES mit Häufigkeiten auf wie sie auch für BMS zu beobachten waren (0.4%-0.6%).

**in Beobachtung von  
9-12 Monaten keine  
unterschiedlichen  
Stentthromboseraten zu  
„normalen“ Stents**

### Follow-up > 12 Monate

Erste Signale erhöhter Ereignisraten für Myokardinfarkt und Tod traten auf als Metaanalysen Follow-up Zeiten von 2, 3 und mehr Jahren untersuchten und als begonnen wurde Registerdaten auszuwerten. Speziell Registerdaten bilden im Vergleich zu klinischen Studien eher die Situation der „real world“ ab, was die Effektivität der Therapie aber auch deren Risiken betrifft.

**Langzeit & „real world“  
Daten: erhöhte  
Ereignisraten**

### Signale aus der "real world"

**Registerdaten:  
2-3 Mal höhere Raten als  
in klinischen Studien,**

In Registerdaten können Raten von Stentthrombosen bei DES beobachtet werden, die 2-3 Mal so hoch sind wie in klinischen Studien. Eine Beobachtungsstudie im real world setting (konsekutiver Einschluss von 2.229 PatientInnen) in Deutschland und Italien zeigt, dass beinahe die Hälfte aller beobachteten 1.3% Stentthrombosen bei DES subakut waren (< 30 Tage) und davon 45% zum Tod führten. Der überragende Risikofaktor für Stentthrombosen war die vorzeitige Beendigung der antithrombotischen Therapie (ASS+Clopidogrel oder ASS+Ticlopidin). Weitere signifikante Risikofaktoren für eine Stentthrombose waren: Niereninsuffizienz, Bifurkationsläsionen, Diabetes, Reduzierte EF.

**hohe Letalität  
assoziiert mit Absetzen  
der Begleitmedikation**

**insb. bei off-label use**

Beim gezielten Einsatz von DES an Bifurkationsstellen wurden Thrombose-raten von 4.5% beobachtet. Dieser Einsatz gilt aber noch als kontraindiziert und wurde hier im Rahmen einer Studie untersucht.

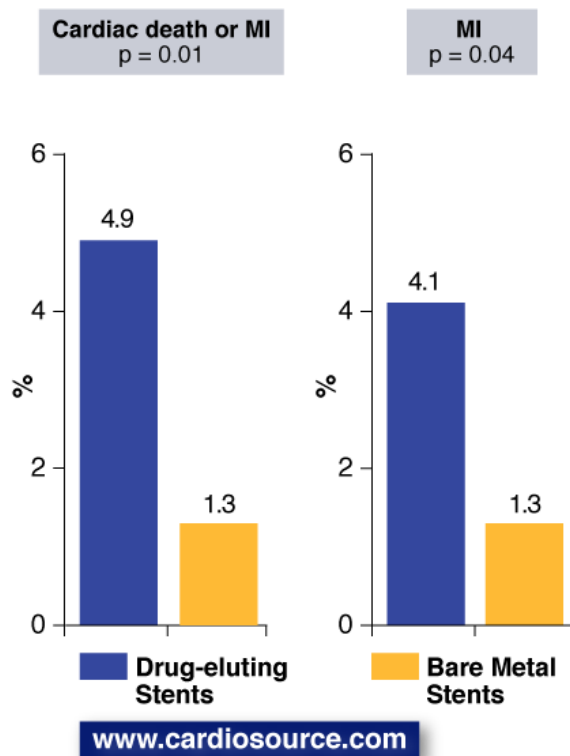
### Myokardinfarkt und Tod

**März 2006:  
BASKET-LATE Studie  
zeigte.....**

Einen Großteil der Beunruhigung zum Thema Sicherheit mit DES erzeugte die BASKET-LATE Studie, deren Ergebnisse im März 2006 präsentiert wurden. Hier wurden 3 Gruppen von PatientInnen verglichen, welche entweder eine Behandlung mit BMS, PES oder SES erfuhren. Alle PatientInnen erhielten 6 Monate Clopidogrel+Aspirin nach Stent. Die Studie untersuchte das Auftreten thrombotischer Ereignisse im 1. Jahr nach Beendigung der Clopidogrel-Therapie.

## BASKET LATE

**Trial Design:** BASKET LATE was a trial of late thrombotic events following clopidogrel discontinuation among patients randomized to drug-eluting stents (n=499) vs bare metal stents (n=244) undergoing PCI for coronary artery disease. Primary endpoint was cardiac death or MI at one year following clopidogrel discontinuation.



### Results

- In year following clopidogrel discontinuation, primary endpoint of cardiac death or MI ↑ in drug-eluting stent group (Figure)
- Non-fatal MI also ↑ in drug-eluting stent group (Figure) and cardiac death trended ↑ (1.2% vs 0%, p=0.09)
- No difference in restenosis driven TVR (4.5% vs 6.7%, p=0.21)
- Late stent thrombosis occurred in 2.6% of drug-eluting stent group and 1.3% of bare metal stent group (p=0.23)

### Conclusions

- Among patients with coronary artery disease treated with PCI, use of drug-eluting stents was associated with significantly higher rates of cardiac death or MI compared with bare metal stents in the year following clopidogrel discontinuation
- For every 100 patients treated with drug-eluting stents, 3.3 cases of cardiac death or MI are induced for reduction of 5 cases of TLR

Presented at ACC 2006

Abb. 5-1: Clinical Trials image provided by the American College of Cardiology Foundation

Es gab sowohl eine signifikante Erhöhung des Endpunkts Tod oder Myokardinfarkt in der DES-Gruppe im Vergleich zur BMS-Gruppe (4.9% vs. 1.3%: 277% Risikoerhöhung) wie auch eine signifikante Erhöhung der Myokardinfarktrate (4.1% vs. 1.3%: 215% Risikoerhöhung). Die Ereignisse traten über den gesamten Verlauf des Beobachtungsjahres auf. Diese Ergebnisse stellten die allgemein übliche Praxis in Frage, ob die Gabe von Clopidogrel über 6 Monate nach DES in Verbindung mit Aspirin ausreichend ist.

Mit einer einfachen Verlängerung der Clopidogreltherapie ad infinitum ist es hier auch nicht getan, da Clopidogrel mit einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen einhergeht.

... **signifikante Erhöhung des Endpunkts Tod oder Myokardinfarkt: 2-3 fache Erhöhung**

**lange Begleitmedikamentierung erhöht aber Blutungsrisiko**

### Langzeit Follow-up

In Barcelona wurden erstmals Langzeit Follow-up Daten der großen DES-Studien gezeigt.

## Clinical Outcomes with Drug-eluting Stents: Long-term Follow-up

Trial	Endpoint	Follow up	Incidence (%)		P value	NNH	Probability of harm
			DES	BMS			
<b>Camezind Meta-analysis (1)</b>							
<b>SES vs BMS</b>	Death	4 y	6.5%	5.1%	0.22	71	89%
<b>SES vs BMS</b>	Death or MI	3 y	6.0%	4.0%	0.06	50	97%
<b>SES vs BMS</b>	Death or MI	Last f/u	6.3%	3.9%	<b>0.03</b>	<b>71</b>	<b>99%</b>
<b>PES vs BMS</b>	Death or MI	3 y	3.5%	3.1%	0.60	250	70%
<b>SIRIUS (2)</b>	Death	4 y	6.0%	4.6%	0.30	71	85%
	Death or MI	4 y	8.4%	6.7%	0.27	59	87%
<b>RAVEL (3)</b>	Death	5 y	12.1%	7.1%	0.26	20	87%
	Death or MI	5 y	18.9%	10.5%	0.09	12	96%
<b>BASKET (4)</b>	Death or MI	18 m	8.4%	7.5%	0.63	111	68%

DES: drug-eluting stent; SES: sirolimus-eluting stent; PES: paclitaxel-eluting stent; BMS: bare-metal stent; MI: myocardial infarction; Reported P values are based on Fisher's Exact test; NNH: numbers needed to harm (inverse of absolute risk difference); Probability of harm is estimated as 1 minus one-sided P value based on Bayesian principles; threshold probability of significance = 97.5%.

Abb.5-2: Editorials image provided by the American College of Cardiology Foundation

**September 2006:**  
.....signifikante  
Erhöhung des  
Endpunkts Tod  
oder Myokardinfarkt:

Auch diese Ergebnisse (Abb.2) scheinen einen negativen Langzeiteffekt zu Ungunsten der DES aufzuzeigen. Dabei ist zu bemerken, dass Abb.2 in der 3. Zeile (6.3% vs. 3.9%) einen Rechenfehler aufweist. Die NNH ist hier 42 anstatt 71. Außerdem ist die angegebene Methode zur Berechnung der Probability of harm nicht nachvollziehbar. Der Hinweis in der Legende auf Bayesian principles erscheint eher willkürlich.

**April 2006:**  
Nordmann Metaanalyse  
Erhöhung nicht-  
kardialer Todesursachen

Die aktuelle Metaanalyse (April 2006) von Nordmann über Mortalität und DES schloss 17 DES-Studien (Follow-up 1-4 Jahre) ein, großteils dieselben wie in Abbildung 2. Hier konnten signifikante Risikoerhöhungen gegenüber BMS nur für SES beobachtet werden und auch das nur nach 2 Jahren Follow-up für nicht kardiale Todesursachen. Dabei handelte es sich in 14 der 35 Fälle um verschiedene Formen von Krebs. Mykardinfarkt und Thrombosen wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Die Nordmann Metaanalyse hatte nur von 2 Studien 4-Jahres Follow-up Daten zur Verfügung. Alle anderen Studien boten kürzere Follow-up Zeiten (1 Jahr: 17 Studien; 2 Jahre: 12 Studien; 3 Jahre: 9 Studien).

## Die Kalmierung

Am TCT-Kongress Ende Oktober in Washington wurde von mehreren Vortragenden auf die oben genannten Ergebnisse eingegangen. Metaanalysen zu 9 großen DES-Studien konnten keine Risikoerhöhungen für schwerwiegende Ereignisse über 4 Jahre erkennen, weder für Tod noch Mykardinfarkt und auch nicht für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt.

Die Analyse verwendete die patientenbasierten Originaldaten der Studienbanken der Stent-Firmen Cordis (RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS) und Boston Scientific (TAXUS I, II, IV, V, VI), welche die Daten zur uneingeschränkten Analyse gemäß einem vordefinierten Protokoll zur Verfügung stellten. Der Umstand, dass Daten zu Langzeitergebnissen nur bei den Sponsor-Firmen angefordert werden können und die entsprechende Abhängigkeit von deren Oberhoheit über den Datenbestand, wurde bereits von Nordmann kritisiert.

Die Analyse wurde durchgeführt von der Cardiovascular Research Foundation ([www.crf.org](http://www.crf.org)) unter Mithilfe eines der weltführenden Statistiker (Stuart J. Pocock). Sehr wohl wurde ein deutliches Signal erhöhter Stentthrombosen mit DES beobachtet. Ob die Erhöhung statistisch signifikant ist oder nicht wurde jedoch eher der statistischen Methode zugeschrieben, bzw. der Tatsache, dass vorangegangenen Metaanalysen nicht die Originaldaten sondern nur publizierte Ergebnisse aus Journalen und Internet zur Verfügung standen.

Mit Hilfe einer Unterscheidung von Stentthrombosen in gesicherte, wahrscheinliche und mögliche Stentthrombosen, sowie frühe (<31 Tage nach Stent), späte (31-360 Tage) und sehr späte (>360 Tage) Stentthrombosen konnte gezeigt werden, dass unter SES kein erhöhtes Risiko besteht.

Was geblieben ist, ist die Tatsache, dass die Raten von Stentthrombosen zwar meist gering sind, aber dennoch häufiger in der DES-Gruppe auftreten und im Langzeitverlauf schneller zunehmen als in der BMS-Gruppe (wurde anhand gepoolter Daten der SES-Studien RAVEL, SIRIUS, C-SIRIUS, E-SIRIUS dargestellt).

**Oktober 2006:**

**Analysen aus Firmenregistern**

**keine Risikoerhöhung bei Tod oder MI,**

**aber bei Stentthrombosen**

**statistische Methoden & Kategorisierungen erschweren einen „klaren Blick“**

**Jedenfalls: häufigere Stentthrombosen und raschere Zunahme dieser bei DES**





## 6 Effektivität

Die Effektivität der DES gegenüber BMS wird meist durch den Vergleich der Häufigkeit von MACE (Major Adverse Cardiac Events) nach 12 Monaten untersucht. Bei diesem kombinierten Endpunkt wird die Häufigkeit von Tod, Mykardinfarkt (MI) und Revaskularisation der behandelten Läsion bzw. Gefäßes (TLR oder TVR) zusammengefasst. Es gibt noch weitere Varianten, so dass in manchen Studien nur kardiale Todesursachen statt Gesamtmortalität und nur Q-Wellen Mykardinfarkt oder Akuter MI berücksichtigt wurden, sowie manche Studien auch Bypassoperation (CABG) in den Endpunkt hineingenommen haben.

### MACE

Für MACE konnten in den verschiedenen Metaanalysen der großen DES-Studien durchgehend signifikante Verbesserungen nach 12 Monaten durch DES im Vergleich zu BMS beobachtet werden, mit relativen Risikoreduktionen bis zu über 60% und absoluten Risikoreduktionen von bis zu mehr als 15%.

### Tod und MI

Keine signifikante Verbesserung konnte für die Einzelereignisse Tod und MI beobachtet werden. Möglicherweise gibt es hier, wie schon im Kapitel Sicherheit angesprochen, einen gegenläufigen Effekt im Langzeit-Follow-up, der primär die SES-Gruppe betrifft.

### TLR/Target Lesion Revascularization

Der große Erfolg der DES zeigt sich primär bei der Reduktion der Revaskularisationen. Hier gibt es über alle Analysen sehr ähnliche Ergebnisse, die relative Risikoreduktionen von bis zu 80% und absoluter Risikoreduktion um 16.5% ausweisen.

### Überschätzte Effektivität

In DES-Studien, welche eine im Protokoll festgelegte Kontrollangiographie des behandelten Gefäßes durchführten, könnte die Effektivität überschätzt worden sein durch den "oculostenotischen" Reflex, welcher dazu führt, dass Restenosen behandelt werden, welche klinisch nicht relevant sind. Entsprechend könnten zu viele Revaskularisationen in der BMS-Gruppe durchgeführt worden sein. Ein zweiter Grund könnte der Einsatz von "thick-strut" Stents in der BMS-Gruppe sein. Diese Stents haben von Haus aus ein erhöhtes Risiko für Restenosen gegenüber "thin-strut" BMS.

### Hochrisiko-Gruppen

Für PatientInnen mit erhöhtem Restenosorisiko (Diabetiker, Akutes Koronarsyndrom, Bifurkationsläsionen) konnte eine Abnahme der TLR-Effektivität beobachtet werden.

**Messen von  
Wirksamkeit:  
kombinierte Endpunkte**

**MACE = Major Adverse  
Cardiac Events,  
Häufigkeit von Tod, MI  
& Revaskularisation  
werden  
zusammengefasst**

**Ergebnis:**

**MACE – hohe RRR &  
ARR**

**Tod & MI -  
kein Unterschied**

**Revaskularisation - hohe  
RRR & ARR**

**gemessene Wirksamkeit  
kann auch durch  
verschiedene Faktoren  
„beeinflusst“ sein**

**HochrisikopatientInnen  
profitieren weniger**



## 7 Kosteneffektivität

In der Kosteneffektivitätsanalyse ist einer der am häufigsten dargestellte Faktoren die Kosteneffektivitätsratio (IKER) pro vermiedener Revaskularisation. Dieser Parameter ist jedoch sehr sensibel gegenüber den angesetzten Annahmen bezüglich Stentkosten, durchschnittliche Anzahl von Stents pro Intervention, Risikoreduktion durch DES oder Kosten einer Ballondilatation. So wird der Einsatz von DES schneller kosteneffektiv wenn

- ❖ die Kosten einer Ballondilatation hoch sind
- ❖ die Anzahl von Stents pro Intervention gegen 1 geht
- ❖ die angenommene Risikoreduktion für eine Revaskularisation hoch ist
- ❖ und natürlich wenn der Preisunterschied zwischen DES und BMS klein ist.

Neben einem Überblick über international durchgeführte Kosteneffektivitätsanalysen zu diesem Parameter wird in Anlehnung an das Modell von Gorennoi für Deutschland eine Schätzung für Österreich durchgeführt.

### Internationale Schätzungen

In einer norwegischen Untersuchung konnte ein IKER von €4.500 pro vermiedener Revaskularisation beobachtet werden. In der Analyse von Gorennoi liegt dieser Wert für SES in einem Bereich von €7.400 bis €8.900 und für PES zwischen €12.200 und €13.700. Eine Kosteneffektivitätsanalyse der SIRIUS-Studie ergab einen IKER von \$ 1.650,- pro vermiedener Revaskularisation. Die angeführten Beispiele geben einen Eindruck von der Bandbreite der publizierten Analysen. Entsprechend streuen die Ergebnisse sehr stark von Studie zu Studie, da der Parameter sehr sensibel gegenüber den oben genannten Annahmen ist.

### Österreich

Hier wurde der Preis für einen DES mit €1.250,- (Kostenspanne 1.000,- bis 1.500,-) und einen BMS mit €500,- (Kostenspanne 200,- bis 800,-) angesetzt. Es liegen uns leider nur Preisinformationen über die angebotene Produktpalette vor und keine Schätzungen für Mittelwerte und Konfidenzintervalle der tatsächlichen Ausgaben, was möglicherweise zu einer Überschätzung des BMS-Preises führt. Für die Kosten der Ballondilatation und der Bypassoperation wurden die Punkte der entsprechenden LKF-Fallpauschalen 1:1 in Euro übersetzt. Alle weiteren Schätzungen wurde der Metaanalyse über die großen DES-Studien von Gorennoi entnommen.

Inkrementelle Kosteneffektivitätsratio (IKER) pro vermiedener Revaskularisation:

$$\text{IKER} = \frac{\text{€Diff}}{\text{VermPCI}}$$

€Diff..... inkrementellen Kosten pro PatientIn mit DES vs. BMS  
VermPCI..... Anzahl vermiedener PCI pro PatientIn

**vermiedene  
Revaskularisationen als  
beeinflussender  
Kostenfaktor**

**aber in Abhängigkeit zu  
realen Kosten**

**Kosteneffektivitäts-  
ratio/IKER:  
pro vermiedener  
Revaskularisation**

**Preise und Tarife  
in Österreich**

$$\text{€Diff} = (\text{€DES} - \text{€BMS}) * \text{NStents} - \text{€Revask} * \text{VermPCI}$$

€DES, €BMS .....Stentkosten.

NStents .....durchschnittliche Anzahl von Stents pro Intervention.

€Revask.....Kosten der Revaskularisation unter Berücksichtigung des primären Eingriffs und der Wahrscheinlichkeit eines tertiären Eingriffs mit CABG

$$\text{€Revask} = \text{€BA} + \%BA * \text{€BA} + \%BA * \%BA * \text{€CABG}$$

€BA.....Kosten Ballondilatation

%BA.....Wahrscheinlichkeit Ballondilatation

€CABG.....Kosten Bypassoperation

Parameter	Bewertung
DES-Kosten (Euro)	1.250
BMS-Kosten (Euro)	500
NStents	1,3
Vermiedene RePCI pro PatientIn*	0,125
BA-Kosten (LKF-Punkte = Euro)	2.992
CABG-Kosten (LKF-Punkte = Euro)	10.853
Wahrscheinlichkeit für BA	24%

Tabelle 7-1: Hier wurde der Durchschnittswert von CYPHER (0,16) und TAXUS (0,09) verwendet

$$\text{IKER} = 3.464$$

$$\text{€Revask} = 4.335$$

$$\text{€Diff} = 433$$

**IKER in Österreich  
geringer als in  
Deutschland wegen  
geringeren  
Preisunterschieden,**

**aber Vorsicht !**

Der IKER für Österreich ist deutlich geringer als im deutschen Modell. Grund dafür ist der im österreichischen Modell wesentlich geringere Unterschied im Preis zwischen DES und BMS. Ein IKER < \$10.000 pro vermiedener Revaskularisation wird allgemein als Kriterium für inkrementelle Kosteneffektivität akzeptiert. Dieses Ergebnis muss aber mit Vorsicht betrachtet werden, da keine DES-Typ-spezifische (SES, PES) Analyse durchgeführt wurde, die Stentkosten sehr grob geschätzt wurden, und Annahmen aus dem deutschen Modell nicht unbedingt auch für Österreich Gültigkeit haben müssen. So ist der IKER beispielsweise sehr sensibel gegenüber der durchschnittlichen Stentanzahl pro Intervention. Steigt dieser Wert auf 1,5 so steigt der IKER auf 4.665 und bei 2 Stents pro Intervention läge der IKER bereits bei 7.665.

## 8 Diskussion

### Erhöhtes Langzeitrisiko

Die Diskussion von Signalen, welche die Langzeitsicherheit der DES-PatientInnen in Frage stellen, ist ernst nehmen und sollte nicht einfach übergangen werden. Es ist aber auch nicht notwendig deswegen gleich überzureagieren solange keine konsistenten Ergebnisse aus klinischen Studien vorliegen, die ein vermutetes Langzeitrisiko entweder ausschließen oder bestätigen. Ein moderater label-Einsatz und eine fortlaufende Beobachtung der Langzeit-Follow-ups der DES-Studien sowie eine Qualitätskontrolle der analysierten Register wird mehr Klarheit in dieser Frage bringen.

### Gewichteter Endpunkt

Eindeutig geklärt erscheint die Effektivität der DES bezüglich Revaskularisationen. Allerdings gibt es Kritik an der Definition des primären Endpunktes MACE der meisten DES-Studien. Und zwar würde die Zusammenfassung der drei Ereignisse in einem kombinierten Endpunkt durch das Ungleichgewicht sowohl in Häufigkeit als auch Schweregrad von Revaskularisationen gegenüber Tod und MI die Gefahr einer Maskierung bergen. Der starke Effekt in punkto Revaskularisation könnte Ineffektivität oder sogar negative Effekte bei den Ereignissen Tod und MI überdecken. Dementsprechend wurden Vorschläge zur Gewichtung der einzelnen Ereignisse im kombinierten Endpunkt gemacht und Beispielrechnungen durchgeführt. Für die SIRIUS-Studie (RRR für MACE = 62%  $p < 0,001$ ), eine der erfolgreichsten DES-Studien, wurde bei der Vergabe eines Gewichts gemäß Schweregrad des Ereignisses von 1 an das Ereignis Tod und 0,5 an MI kein signifikanter Effekt bezüglich MACE beobachtet solange das Gewicht für Revaskularisationen kleiner als 0,5 war.

### Empfehlungen

- ❖ Selektiver Einsatz von DES bei PatientInnen mit erhöhtem Restenoserisiko.
- ❖ Einsatz bei PatientInnen mit Restenose nach BMS.
- ❖ Kein Einsatz von DES bei PatientInnen mit Unverträglichkeit oder Unvermögen zur antithrombotischen Langzeittherapie.
- ❖ Überprüfung der Indikationsbereiche und des label use
- ❖ Beobachtung der Studienlage unter Bedacht der Studienfinanzierung

### Österreich

Aufbau eines Interventionsregisters bzw. Zusammenführung bestehender Register. Die internationalen Ergebnisse sind extrem heterogen, sodass keine zuverlässigen Annahmen für Österreich daraus abgeleitet werden können.

**Diskussion zur Sicherheit ist Ernst zu nehmen:**

**selektiver Einsatz von DES statt Überreaktion**

**Vorteil bei vermiedenen Revaskularisationen, kein Unterschied bei Mortalität**

**möglicherweise überschätzte Effektivität in klinischen Studien**

**selektiver Einsatz & Überprüfung des off-label uses**

**Beobachten & Register**



## 9 Reviews: Problematik Drug Eluting Stents aus der Sicht des Kardiologen, Stand 11/06.

Univ. Prof. Dr. D. Glogar,

**Leiter Interventionelle Kardiologie, Universitätsklinik Innere Medizin II am AKH Wien**

Der Einsatz der Medikamenten-beschichteten Stents (Drug Eluting Stents) hat in den letzten Jahren eine dramatische Veränderung und Verbesserung des Kurz- und Langzeitergebnisses bei Coronarinterventionen gebracht. Eine Fülle von großen multizentrischen randomisierten Studien zeigen sowohl für den Sirolimus-beschichteten Stent wie auch für den Paclitaxel-beschichteten Stent eine signifikante Reduktion der Restenosen und Reinterventionen nach 6 Monaten (Reduktion der Restenoseraten von etwa 20 % auf etwa 5-8 %). Dieser Effekt hält bei Langzeitbeobachtungen auch bis zu 4-5 Jahre an. Eine Reihe weiterer Medikamenten-beschichteter Stents unterschiedlichster Bauart und Beschichtungstechnik sowie Medikamentenwahl ist derzeit in klinischer Erprobung, wobei die vorliegenden Ergebnisse zu meist noch nicht den routinemäßigen Einsatz rechtfertigen.

Diese unbestrittenen Langzeitvorteile der verschiedenen Medikamenten-beschichteten Stents müssen allerdings auch gewissen Problemen und Nachteilen gegenüber gestellt werden. Diese Thematik wurde in den letzten Monaten seit dem Europäischen Kardiologenkongress und dem großen Amerikanischen Kongress für Interventionelle Kardiologen in Washington ausführlich beleuchtet und diskutiert.

Was sind nun die Risiken betreffend Medikamenten-beschichteten Stents? Ist die mehrfach geäußerte Sorge berechtigt? Was können wir tun, um das Risiko zu minimieren, sodass möglichst nur die Vorteile dieser Stents zum Tragen kommen! Was können vor allem PatientInnen tun, um möglichst keinem Zusatzrisiko ausgesetzt zu sein?

Detaillierteste Analysen in den letzten Monaten der vorliegenden Daten von über 5000 exaktest dokumentierten PatientInnen ergeben, dass in Summe die neuen Medikamenten-beschichteten Stents kein erhöhtes Sterberisiko aufweisen und auch langzeitmäßig als sicher zu betrachten sind. Die vorgenommenen Analysen betreffen alle publizierten Ergebnisse, aber auch nochmals Einschau in die von den Herstellerfirmen bereitgestellten Originaldaten.

Trotzdem können auch nach der neuerlichen Datenanalyse gewisse Problemfelder nicht vom Tisch gewischt werden und müssen deutlich angesprochen werden, sodass die richtigen Schlüsse daraus gezogen werden können. Sowohl der Sirolimus-beschichtete Stent wie auch der Paclitaxel-beschichtete Stent sind innerhalb des 1. Jahres nach Implantation genauso sicher wie der vergleichsweise implantierte „nackte“ nicht Medikamenten-beschichtete Stent, bei gleichzeitigem Vorteil bezüglich Wiedereinengung (Restenose) und Wiedereingriff (Reintervention). Es treten also in beiden Gruppen in etwa 0,7 % der Fälle subakute und späte thrombotische Verschlüsse auf, ein Phänomen das vermutlich vielfältige Ursachen hat (z.B. Länge der Engstelle, Kalk, Zahl der Stents, Geschlecht de/der Patienten/in,

**RCTs zeigten RR von 20% auf 5-8% nach 6 Monaten**

**Effekt hält auch langfristig an**

**unbestrittene Vorteile stehen Probleme & Nachteile gegenüber**

**Risikominimierung**

**kein erhöhtes Sterberisiko**

**Trotzdem: innerhalb von 12 Monaten gleiche Sicherheit DES & BMS**

	Akuteingriff, nachfolgende Medikamenteneinnahme und Medikamenten-compliance, etc.).
<b>nach 12 Monaten: Trend zu Spätthrombosen bei DES</b>	Über 1 Jahr hinaus findet sich allerdings ein Trend zu einer häufigeren sehr späten Thrombose bei den Medikamenten-beschichteten Stents, wobei die Häufigkeit extrem niedrig ist und etwa bei 0,2 % pro Jahr liegt. Die Ursachen sind vermutlich multifaktoriell, in einem Teil der PatientInnen dürfte das Ereignis mit dem Absetzen der notwendigen blutverdünnenden Medikamente zu tun haben.
<b>Vorteile werden durch Nachteile nicht unterminiert, aber Vorsicht ist geboten</b>	Als Konsequenz auf diese Beobachtungen müssen wir, wenngleich auch nur ganz wenige PatientInnen weltweit betroffen sind und die Vorteile dieser Behandlung nicht in Frage zu stellen sind, auf die Problematik reagieren und besonders intensiv informieren. PatientInnen, die einen Medikamenten-beschichteten Stent implantiert bekommen, benötigen eine sorgfältige Aufklärung, vor allem auch was die nachfolgende blutgerinnungshemmende Therapie (thrombozytenaggregationshemmende Therapie) betrifft. Diese Medikamente müssen derzeit 6 Monate nach dem Eingriff eingenommen werden (Aspirin und Plavix, Doppeltherapie). Bei RisikopatientInnen, vor allem solche die sehr lange Stents bekommen oder bei welchen mehrere Stents implantiert wurden, sowie PatientInnen mit Zweit- und Dritteingriffen müssen nach dem heutigen Stand auch mit einer längeren Einnahme dieser Medikamente über 1 Jahr hinaus rechnen. Vor allem bei zwischenzeitlichen operativen Eingriffen sind solche Spätthrombosen beobachtet worden, da Plavix und Aspirin kurzfristig abgesetzt wurden. Hier muss eingehakt werden! Bei PatientInnen mit Medikamenten-beschichteten Stents muss unbedingt der betreuende Kardiologe oder die betreuende kardiologische Institution in die Entscheidung eingebunden werden, ob nun die thrombozytenaggregationshemmende Therapie ohne Risiken abgesetzt werden kann und welche Maßnahmen ergriffen werden sollen, um den PatientInnen zwischenzeitlich möglichst zu schützen bis zur Wiederaufnahme dieser Therapie. Im Einzelfall müsste der/die PatientIn auch stationär aufgenommen werden, um im Falle eines drohenden Verschlusses auch rechtzeitig reagieren zu können, in anderen Fällen könnte die Verabreichung von anderen blutgerinnungshemmenden Substanzen (z.B. Heparinen) genügen.
<b>Begleitmedikation über 1 Jahr verlängern</b>	
<b>Beratung &amp; Kontrolle der PatientInnen</b>	
<b>Notwendigkeit von Eingriffe hinterfragen</b>	Viele Eingriffe können auch bezüglich ihrer Notwendigkeit und Dringlichkeit hinterfragt werden, wie z.B. zahnmedizinische Eingriffe, des weiteren können viele dieser Eingriffe auch ohne Absetzen der thrombozytenhemmenden Doppeltherapie erfolgen.
<b>Bedachtnahme bei Patientenauswahl: Risikoabschätzung</b>	Von kardiologischer Seite ist ferner auf die Auswahl der PatientInnen für Medikamenten-beschichtete Stents vermehrt zu achten. Insbesondere PatientInnen, die ein erhöhtes zu erwartendes Thromboserisiko aufweisen und PatientInnen, bei denen andere operative Eingriffe absehbar zu erwarten sind, sollten nach heutigem Stand keinen Medikamenten-beschichteten Stent bekommen, da ja auch der nicht beschichtete Stent in solchen Fällen ein akzeptables Resultat erwarten lässt und das erhöhte Restenose- oder Reinterventionsrisiko schließlich in solchen Fällen in Kauf genommen werden muss.
<b>Langzeitbeobachtungen notwendig</b>	Ein weiteres Thema der Diskussion ist die erhöhte Rate von nicht kardialen Ereignissen vor allem beim Sirolimus-beschichteten Stent. Lediglich in einer von vielen Studien, der RAVEL-Studie, wurde ein Trend zu mehr nicht kardialen Ereignissen und insbesondere Krebserkrankungen beobachtet, in allen anderen Studien zeigt sich das nicht. Es ist schwer vorstellbar, dass die minimale systemisch kaum wirksame Menge an Sirolimus solche Effekte



machen könne, sodass wir derzeit dieses Thema eher als ein nicht relevantes Risiko betrachten. Nichtsdestotrotz wird vor allem in den USA eine von der Gesundheitsbehörde FDA eine riesige Langzeitbeobachtungsstudie ange-dacht, die dieses Thema ebenfalls erfassen soll.

In Summe ist zu sagen, dass die laufende Diskussion über die Medikamen-ten-beschichteten Stents zuletzt in eine sehr realistische Betrachtung ge-mündet hat. Wir und auch unsere Patienten fragen nun nicht mehr, „warum bekomme ich keinen Medikamenten-beschichteten Stent?“. Jetzt fragen wir „welche Patienten profitieren von solchen Stents am meisten“, „welche Pa-tienten haben ein erhöhtes Risiko“ und sollten keinen Medikamenten-beschichteten Stent erhalten. Durch diese realistische Betrachtungsweise und auch durch eine exaktere und engmaschigere Überwachung der Patien-ten hoffen wir überwiegend die Vorteile der Medikamenten-beschichteten Stents zum Tragen zu bringen.

In diesem Zusammenhang ist auch auf den sicherlich positiven Einfluss ein-er engmaschigen Nachbetreuung von Stentpatienten durch den Hausarzt, den Internisten und/oder Kardiologen oder die Ambulanz zu verweisen. Ös-terreichische und/oder Europäische Register zur Erfassung des Langzeitver-laufes von Implantaten werden gerade diskutiert und sollten vorrangig gera-de für Coronarstents und insbesondere Medikamenten-beschichtete Stents eingerichtet werden. Hier ist sowohl die Österreichische Kardiologische Ge-sellschaft wie auch das gesamte Gesundheitssystem gefordert eine solche Langzeitdokumentation zu installieren und auch zu finanzieren. Es handelt sich immerhin dabei alleine um rund 18.000- 20.000 Patienten in Österreich pro Jahr.

Abschließend muss nochmals gesagt werden, dass natürlich die Vorteile der Medikamenten-beschichteten Stents dramatisch überwiegen und dass sie weiterhin in etwa vergleichbarer Zahl zum Einsatz kommen werden, sofern die Auswahl und die Patienteninformation bzw. Patientennachbetreuung optimiert wird und auch die Ärzteschaft diese Problematik entsprechend verarbeitet. Hier ist es insbesondere notwendig die gesamte Ärzteschaft und nicht nur die Kardiologen einzubeziehen.

Wien, 23. November 2006

**Realistischer Umgang mit DES:**

**Frage nach individuellem Nutzen für PatientInnen**

**Überwachung, Nachbetreuung der PatientInnen**

## Univ. Doz. Dr. Dr. hc. Robert D. Fitzgerald

### Karl Landsteiner Institut für Gefäßchirurgie

<b>Restenose bei ca 25% nach 6 Monaten</b>	Stents wurden infolge der Erfahrungen interventioneller Kardiologen nach Ballon-Dilatationen in den 80 und 90 Jahren des letzten Jahrhunderts entwickelt, als sich die Notwendigkeit ergab, frisch dilatierte Gefäße vor einem Re-Kollaps zu schützen, beziehungsweise eine baldige Restenose zu verhindern. Diese ersten Stents bestanden lediglich aus einem metallenen Gerüst (bare metal stents BMS). Während das Problem des Gefäßkollapses damit zufrieden stellend gelöst wurde, blieb die Restenose weiterhin ein ungelöstes Problem. Diese, typischerweise bei ungefähr 25% der Fälle ca 6 Monaten nach Legen eines BMS auftretende Komplikation, wird allgemein als eine Reaktion auf den Gewebeschaden der Angioplastie angesehen.
<b>DES: Verminderung früher Restenosen,  späte Restenosen mit hoher Letalität  assoziiert mit Absetzen der Begleitmedikation</b>	Als eine vielversprechende Weiterentwicklung des Stents wurden sogenannte medikamenten-freisetzende (drug-eluting) Stents (DES) entwickelt. In mehreren Studien wurde ihre Wirksamkeit in der Verminderung der frühen Restenose belegt. Vereinzelt Berichte über eine späte, nach Jahren, auftretende Restenose, die mit einer hohen Letalität (30%) vergesellschaftet ist, wurden vorwiegend auf eine Unterbrechung oder Absetzen der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmer zurückgeführt.  Im September dieses Jahres wurden allerdings auf dem Kongress der European Society of Cardiology gleich drei Studien vorgestellt, die auf eine wesentlich höhere Inzidenz dieser späten Restenose und einer erhöhten Mortalität von Patienten mit DES hinwiesen. Evaluierung dieser Situation ist das Thema des vorgelegten Rapid Assessment.
<b>Assessment: Hinweis auf DES-Zunahme &amp; Umgang mit Sicherheitsdiskussion</b>	Das Assessment gliedert sich in die Abschnitte Sicherheit, Effektivität und Kosteneffektivität. In der vorausgehenden Evaluation der Situation mit DES in Österreich wird auf die exorbitante Steigerung der Verwendung von DES (2003: 22% -2006: 66%) hingewiesen. Die oben angesprochene Diskussion hat zu einer dramatischen Reduktion der Verwendung von DES geführt (Schweden minus 50%)
<b>Sicherheit</b>	
<b>unbestrittener DES- Vorteil bei Senkung früher Restenoseraten</b>	Unbestritten ist die Verringerung des Auftretens von frühen Restenose, die in mehreren Studien nachgewiesen wurde. Besonders bei längeren Zeiträumen stehen die Daten aus Studien jenen aus Registern gegenüber, die 2-3 mal höhere Risiken angeben. Wenn im Assessment den Registerdaten der Vorzug gegeben wird, ist dies mit Vorsicht zu interpretieren. Die Diskrepanz könnte aber durchaus in dem nicht unbeträchtlichen Off-Label use von DES im ‚real-world setting‘ zu sehen sein, der im Gegensatz zur genau normierten Indikation in Studien steht. Ebenso tritt hier die Problematik von chirurgischen Eingriffen mit Unterbrechung der Thrombozytenaggregationshemmung hinzu, die zu einer Paradesituation für eine Stent-Thrombose führt und weiterhin ein nur ungenügend gelöstes Problem darstellt.
<b>steht Nachteil im off- label use gegenüber</b>	
<b>Studienergebnisse sind nicht kohärent</b>	Mehre Studien haben sich dieser Problematik angenommen und werden im Rapid Assessment ausreichend diskutiert. Im Allgemeinen ist die Tatsache zu bemerken, dass die Ergebnisse keineswegs kohärent sind. Dies ist einerseits in der Tatsache zu sehen, dass sämtliche Studien Meta-Analysen sind, die eine wechselnde Anzahl von Studie inkludieren und damit schon aus methodischen Gründen unzureichende Aussagen treffen. So wurden in der

Studie von Nordmann alle 17 bis dato publizierten Studien inkludiert, hingegen nur 9 in der BASKET LATE Studie. Während die Mehrzahl der Studien eine höhere Inzidenz von Myokardinfarkten auswies, zeigte eine Arbeitsgruppe eine erhöhte Mortalität infolge einer höheren Inzidenz von malignen Neoplasien.

Selbst wenn die Ergebnisse bis dato uneinheitlich sind, ist Vorsicht angebracht. Eine für Anfang Dezember angesagte Konferenz der FDA wird vermutlich keine weiteren Schlüsse aus diesen Studien ziehen können, als das eine große prospektive, randomisierte und multi-zentrische Studie durchgeführt werden soll. Die Ergebnisse einer solchen Studie werden sicher erst in mehreren Jahren (optimistisch geschätzt) vorliegen. Bis dahin ist in anbetrach der Diskrepanz zwischen Studien und Registerdaten eine strikte Einhaltung der Indikationen zu fordern. Ebenso wird es notwendig sein, effiziente interdisziplinäre Protokolle für die perioperative Antikoagulation von Stentpatienten zu entwickeln, da hier sicherlich ein entscheidender Zeitpunkt für Restenose zu sehen ist.

**aber geben Grund für  
Vorsicht**

**strikte Einhaltung der  
Indikation**

### **Effektivität**

Die Effektivität von DES ist in einigen Bereichen unumstritten. Wie im Assessment ausgeführt ist dies besonders im Bereich der Reduktion von Revaskularisationen zu sehen. Auch das Auftreten von major adverse cardiac events (MACE) soll durch DES dramatisch gesenkt werden.

**Reduktion von  
Revaskularisationen  
unumstritten**

### **Kosteneffektivität**

Die Kosteneffektivität ist sicherlich schwierig zu beurteilen. Nicht nur die im Kostenassessment angeführten Unsicherheitsfaktoren sind hierfür verantwortlich, sondern auch die zuvor beschriebene Diskussion über die Sicherheit der heute zumeist angewendeten DES. So ist der in manchen Ländern beträchtliche Einbruch des Marktes ein Faktor, der zur Preisreduktion, besonders der Sirolimus-haltige DES führen sollte. Ein Blick auf die Internetseiten der Industrie zeigt aber die fieberhafte Arbeit an neuen Produkten, die verbesserte Wirkung und Sicherheit sicherlich auch mit neuen Preisdimensionen verknüpfen werden.

**Beurteilung schwierig**

### **Zusammenfassung**

Die Datenlage zu DES ist zurzeit mit Vorsicht zu beurteilen, da uneinheitliche Meta-Analysen, Industrie-Studien und Patientendatenregister als Basis einer Empfehlung nur schwer gelten können. Die bevorstehende FDA Konferenz wird hierzu kaum neue Erkenntnisse beisteuern. Wenn auch von einer Verwendung von DES nicht abgeraten werden kann, soll der Einsatz jedoch differenziert geschehen und eine eingehende Aufklärung des Patienten hinsichtlich der notwendigen Antikoagulation beinhalten.

**Differenzierter Einsatz  
von DES ist angebracht**

Wien, November 2006

## 10 Abkürzungen

ACC	American College of Cardiology
ASS	Aspirin Salicylsäure
BMS	Bare Metal Stent
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CRF	Cardiovascular Research Foundation
DES	Drug Eluting Stent
EF	Ejection Fraction
ESC	European Society of Cardiology
HTA	Health Technology Assessment
IKER	Inkrementelle Kosteneffektivitätsratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LBI	Ludwig Boltzmann Institut
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MI	Myokardinfarkt
PCI	Percutane Coronary Intervention
PES	Paclitaxel Eluting Stent
RRR	Relative Risikoreduktion
SES	Sirolymus Eluting Stent
TCT	Transcatheter Cardiovascular Therapeutics
TLR	Target Lesion Revascularisation
TVR	Target Vessel Revascularisation
WCC	World Congress of Cardiology

## 11 Literatur

**Camenzind E.** Safety of drug-eluting stents: insights from meta analysis. Accessed at [www.escardio.org/knowledge/congresses/CongressReports/hotlinesandctus/707009\\_Camenzind.htm](http://www.escardio.org/knowledge/congresses/CongressReports/hotlinesandctus/707009_Camenzind.htm) on Nov. 15, 2006

**Gorenoi V., Dintsios C.M., Hagen A.** Senkung der Restenoserate durch Einsatz beschichteter Stents bei koronarer Herzkrankheit. HTA-Bericht 27, DAHTA@DIMDI; 2005

**Kaul S., Diamond G.A.** Drug-Eluting Stents: An Ounce of Prevention for a Pound of Flesh? *cardiosource.com*. Editorials; October 11 2006. Accessed at <http://www.cardiosource.com/editorials/index.asp?EdID=87> on on Nov 15, 2006.

**Leon M.B.** An Evidence-Based-Medicine Appraisal of Clinical Indications for Drug-Eluting Stents: Appropriate Use, Abuse, and Uncertainties. *tct2006.com*; Accessed at [http://www.tct2006.com/presentation\\_highlights.html](http://www.tct2006.com/presentation_highlights.html) on Nov 15, 2006.

**Morland B.** (Editor in Chief) HTA in Norway. Newsletter 1/04. Norwegian Health Services Research Centre.

**Mühlberger V.**  
[http://iik.msig.at/files/2005/Folie\\_Quality\\_2006.ppt](http://iik.msig.at/files/2005/Folie_Quality_2006.ppt)

**Mühlberger V., Barbieri V., Pachinger O.** Koronarangiographie und PCI in Österreich im Jahr 2004 (mit AUDIT 2004 und 2005). *J KARDIOL* 2006; 13 (1–12)

**Nordmann AJ, Briel M., Bucher H.C.** Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehl282

**Iakovou I., Schmidt T., Boniioni E., Ge L., Sangiorgi G.M., Stankovic G., Airoldi F., Chieffo A., Montorfano M., Carlino M., Michev I., Corvaja N., Briguori C., Gerckens U., Grube E., Colombo A.** Incidence, Predictors, and Outcome of Thrombosis After Successful Implantation of Drug-Eluting Stents. *JAMA*. 2005;293:2126-2130

**Schnell-Inderst P., Hessel F., Siebert U., Klauss V., Wasem J.** Medizinische und ökonomische Evaluation Medikamentefreisetzender Stents bei perkutanen Koronarinterventionen im Vergleich zu konventionellen Stents und Bypassoperationen – ein Health Technology Assessment. Dezember 2005

**Stone G.W.** DES Evidence-Based Medicine Perspectives on Emerging Safety Concerns, Real World Outcomes and Use Recommendations. *tct2006.com*; Accessed at [http://www.tct2006.com/presentation\\_highlights.html](http://www.tct2006.com/presentation_highlights.html) on Nov 15, 2006.

**Tung R., Kaul S., Diamond G.A., Shah Prediman K.,** Narrative Review: Drug-Eluting Stents for the Management of Restenosis: A

Critical Appraisal of the Evidence. *Ann Intern Med.* 2006;144:913-919.

**Wijns W.C.** An Analysis of Drug-Eluting Stent Safety Concerns – Clinical Relevance and Implications. *tct2006.com*; Accessed at [http://www.tct2006.com/presentation\\_highlights.html](http://www.tct2006.com/presentation_highlights.html) on Nov 15, 2006.

**Wood S.** Harm or benefit? Mixed messages from DES registries. *theheart.org*. November 14, 2006. Accessed at <http://www.theheart.org/article/754051.do> on Nov 15, 2006.