

Medikamentös beschichtete versus unbeschichtete Stents

Höhere Wirksamkeit, aber keine erhöhte Gefahr

Interviewpartner:



Prof. Dr. med.
Matthias Pfisterer,
Basel

Interview mit Studienleiter Prof. Matthias Pfisterer zu den Basler Sicherheitsstudien BASKET, BASKET-PROVE und BASKET-PROVE-II.

? Prof. Pfisterer, Sie haben im November 2010 im New England Journal of Medicine eine grosse multizentrische Studie zur Sicherheit der medikamentös beschichteten Stents publiziert. Können Sie uns sagen, warum Sie diese Studie unternehmen haben? Was war der Hintergrund?

Die Koronar-Stents wurden mit Medikamenten beschichtet, um die Wiedereinengung der kranken Gefässe, die Restenose, nach Ballon-Dilatation zu vermindern. Viele Studien belegen, dass medikamentös beschichtete Stents (DES) dies wirkungsvoll erreichen. Der „Gewinn“ der DES blieb aber bei Patienten, die einen Stent mit einem grossen Durchmesser $\geq 3,0$ mm benötigen, unsicher. Einerseits, weil die Restenose-Rate bei grossen Gefässen geringer ist und andererseits, weil sich ein thrombotischer Verschluss bei einem grossen Gefäss als Herzinfarkt oder Tod manifestiert. Bei kleineren Gefässen wird ein solches Ereignis oft klinisch gar nicht bemerkt. In einer retrospektiven Analyse der BASKET-Studie hatten wir gar eine höhere Rate von Herzinfarkt und Tod bei DES in grossen Gefässen spät nach Stent-Implantation gefunden. Wir führten die BASKET-PROVE-Studie durch, um hier Klarheit zu schaffen.

? Welche Hypothese prüften Sie?

Die BASKET-PROVE-Studie wollte primär die klinische Sicherheit der DES bei grossen Gefässen überprüfen, und zwar im Langzeitverlauf über zwei Jahre: d.h. es interessierte die Häufigkeit von Myokardinfarkten und Todesfällen bei Patienten mit einem medikamentös beschichteten Stent (DES) im Vergleich mit unbeschichteten Stents (BMS). Dabei verglichen wir einen beschichteten Stent der 1. Generation (Sirolimus beschichtet) und einen medikamentös beschichteten Stent der 2. Generation (Everolimus beschichtet) mit einem häufig verwendeten nicht beschichteten Stent (BMS).

? Was waren die wichtigsten Resultate der BASKET-PROVE-Studie?

Erfreulicherweise fanden wir keine erhöhte Rate von Herzinfarkt und Tod mit DES im Vergleich mit BMS, und dies früh und spät nach Implantation. Dies galt gleichermassen für die medikamentös beschichteten Stents der 1. und der 2. Generation. Die DES senkten zudem wie erwartet auch die Restenose-Rate gegenüber BMS deutlich.

? Die Studie hat also die erhöhte Wirksamkeit der medikamentös beschichteten Stents bestätigt. Neu aber im Vergleich zu vorausgegangenen Studien und zum Register keine erhöhte Gefahr bezüglich Myokard-

infarkt und Tod nachweisen können. Haben Sie diese Resultate überrascht?

Ja, im positiven Sinne. Denn die Resultate der BASKET-Studie hatten ja nach eineinhalb Jahren in eine andere Richtung gezeigt, was nach drei und fünf Jahren bestätigt wurde – es waren also „gesicherte“ Beobachtungen, allerdings „nur“ in Subgruppen.

? Wie erklären Sie sich das verbesserte Sicherheitsprofil der medikamentös beschichteten Stents?

Die BASKET-PROVE-Studie war ein wichtiges wissenschaftliches Experiment: Die formal signifikanten Resultate einer Subgruppenanalyse der BASKET-Studie mit immerhin 558 Patienten sollte in einer spezifischen zweiten Studie mit entsprechender statistischen Power überprüft werden. – Viele solche Subgruppenresultate werden als „Facts“ akzeptiert, ohne dass sie je überprüft werden! Über die Gründe für die unterschiedlichen Resultate in BASKET resp. BASKET-PROVE kann im Moment nur spekuliert werden: leicht geänderte Einschlusskriterien, Mehr- versus Ein-Zentren-Studie, keine Paclitaxel-beschichteten Stents in BASKET-PROVE, zwölf versus sechs Monate doppelte Plättchenhemmung, generell grössere Erfahrung mit der DES-Implantation ...? Besonders der letzte, schwer zu fassende Punkt könnte wesentlich gewesen sein, waren doch die Ereignisraten auch in der BMS-Gruppe als Kontroll-Gruppe in BASKET-PROVE deutlich niedriger als in der Vorgängerstudie.



Fotos: Andrea Danti - Fotolia

? In der von Ihnen vor einigen Jahren durchgeführten BASKET-Studie haben Sie bei langen Läsionen in kleinkalibrigen Gefässen einen Nutzen bezüglich der Verhinderung von Restenosen und der damit verbundenen Reinterventionen gefunden. In der neuen BASKET-PROVE-Studie zeigen Sie nun einen Behandlungsvorteil auch in grosskalibrigen Gefässen. Ist es denn überhaupt noch vertretbar einen Patienten mit unbeschichteten Stents zu revascularisieren?

Tatsächlich kann nicht mehr argumentiert werden, bei grossen Gefässen brächten die DES keinen Vorteil! Es bleiben aber noch all jene Patienten, die Kontraindikationen für DES aufweisen, v.a. eine erhöhte Blutungsgefahr

z.B. bei der Notwendigkeit einer gleichzeitigen Antikoagulation oder beim Zustand nach Hirnblutung, oder der Unmöglichkeit einer längerdauernden doppelten Plättchen-Hemmer-Therapie wegen notwendiger nicht kardialer Operation, Nichtverträglichkeit oder mangelnder Compliance.

? Was gilt es allgemein bei der Nachbehandlung von medikamentös beschichteten Stents zu beachten und hat sich daran nach der BASKET-PROVE-Studie etwas geändert?

Alle Patienten mit DES benötigen eine doppelte Plättchen-Aggregations-Hemmung für mindestens sechs Monate – in BASKET-PROVE wurden diese Medikamente gar für zwölf Monate verabreicht. Zudem bleiben effektive sekundär-präventive Massnahmen wichtig: Blutdrucksenkung, Cholesterinsenkung, Gewichtsreduktion, Rauchstopp etc. Daran hat sich mit BASKET-PROVE nichts geändert!

? Welche Fragen oder Probleme bezüglich der Sicherheit der medikamentös beschichteten Stents sind noch ungeklärt und welche Entwicklungen werden auf uns zukommen?

Das Problem von späten Stent-Verschlüssen, die zu Herzinfarkt und Tod führen können, hängt mit der teils unvollständigen Endothelialisierung der Stent-Streben zusammen, was offenbar individuell sehr verschieden abläuft. Zudem thrombosieren nicht alle nur teilweise endothelialisierten Stents. Ob die Stents selber, die Medikamente und deren Dosierung, das Polymer (Trägerstoff der Medi-

kamente) oder andere Faktoren allein oder zusammen zu solchen Stent-Thrombosen prädestinieren, oder wie weit andere (z.B. Patienten-Faktoren) wichtig sind, ist offen.

Dementsprechend werden neue Stents entwickelt, v.a. mit dünneren Stent-Streben, andern Materialien, resorbierbaren Polymeren oder gar ganz resorbierbare Stents. Intensive Forschungen sind bereits weit fortgeschritten, einen Stent zu entwickeln und klinisch zu prüfen, der nur während der Heilungsphase nach Ballon-Dilatation das Gefäss „stützt“, überall einsetzbar ist und dann ohne Residuen gänzlich „verschwindet“. Diese neuen Stents müssen aber alle nicht nur auf ihre Effektivität im Vergleich zu bisherigen Stents, sondern auch auf ihre Langzeitsicherheit überprüft werden. Dazu sind grosse, multizentrische Studien mit einem Zeithorizont von mindestens zwei Jahren notwendig, wie die BASKET-PROVE-Studie, was die rasante Entwicklung deutlich bremsen dürfte. Hierbei spielen auch die neuen Plättchenhemmer eine wichtige Rolle: Effektivere Medikamente führen unweigerlich auch zu mehr Blutungskomplikationen, sodass der Netto-Gewinn für den Patienten in den Vordergrund rückt. So laufen verschiedene prospektiv randomisierte Studien, u.a. die BASKET-PROVE-II-Studie, welche einen Stent mit resorbierbarem Polymer, einen BMS der neuesten Generation und einen neuen Plättchenhemmer testet.

▼ Prof. Dr. med. Franz Eberli, Zürich

