

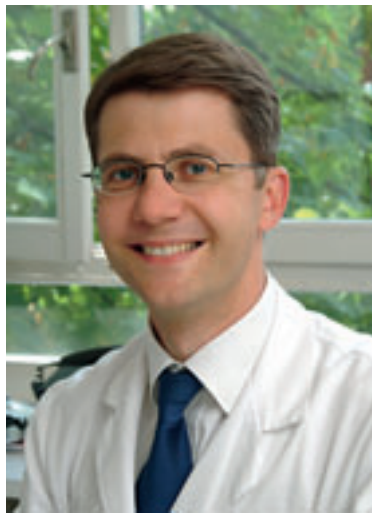
«Keine erhöhte Mortalität durch medikamentenbeschichtete Stents»

Interview mit Professor Stephan Windecker zum aktuellen Stand der Diskussion um Koronarstents

Wegen deutlich geringerer Restenoseraten implantierten Kardiologen immer häufiger medikamentenbeschichtete Koronarstents anstelle der unbeschichteten Bare-metal-Stents. Vor zwei Jahren wurden erstmals Daten publiziert, wonach bei Patienten mit medikamentenbeschichteten Stents zu Beginn zwar weniger Restenosen auftreten, dieser Vorteil jedoch durch eine höhere Rate an späten Stentthrombosen in Frage gestellt werde. Seitdem diskutiert man, ob das tatsächlich so ist und wie man den richtigen Stent für den jeweiligen Patienten auswählen sollte. Wir sprachen mit Professor Stephan Windecker vom Inselspital Bern über den aktuellen Stand der Debatte.

The Medical Journal: Herr Professor Windecker, vor etwa zwei Jahren begann die Debatte, ob der Vorteil geringerer Restenoseraten mit beschichteten Koronarstents durch die höhere Rate später Stentthrombosen zunichte gemacht wird. Was weiss man heute?

Professor Dr. med. Stephan Windecker: Beschichtete Stents, die seit 2005 verfügbar sind, wurden anfangs euphorisch begrüsst, weil sie hinsichtlich der Effizienz wesentlich besser abschnitten als unbeschichtete Stents. 2006 wurden erstmals Besorgnis erregende Daten publiziert. Zum einen war dies eine Metaanalyse von Eduardo Camenzind aus Genf, die bei medikamentös beschichteten Stents im Vergleich zu unbeschichteten Stents eine erhöhte Mortalität und Inzidenz von Q-Zacken-Infarkten postulierte. Eine zweite Metaanalyse von Alain Nordmann aus Basel kam zum Schluss, dass nichtkardiale Todesfälle bei beschichteten Stents erhöht seien. Die dritte Studie schliesslich war die BASKET-Late-Studie, in der Matthias Pfisterer und sein Team aus Basel die Ereignisse in dem Zeitraum zwischen 6 und 18 Monaten nach dem Einsetzen eines Koronarstents untersucht hatten. Diese Studie zeigte, dass es während dieser Zeitperiode zu einer erhöhten Inzidenz von Myokardinfarkten und Todesfällen bei den beschichteten Stents kam.



Professor Stephan Windecker, Leiter Invasive Kardiologie an der Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsspital Bern

In der Folge wurden ausgedehnte Metaanalysen bei mehreren tausend Patienten mit unterschiedlichem Risikoprofil mit einem Langzeitverlauf bis zu vier bis fünf Jahren durchgeführt. Heute sieht man die Problematik differenzierter: Zwar ist die Inzidenz von Todesfällen oder Myokardinfarkten bei Patienten mit medikamentenbeschichteten Stents nicht erhöht, dafür besteht jedoch eine höhere Neigung zu sehr späten Stentthrombosen.

In der ersten Euphorie hat man beschichtete Stents sicher auch Patienten eingesetzt, die dafür vielleicht nicht so gut geeignet waren. Wie sieht es mit dem Risiko bei Off-label-Gebrauch beschichteter Stents aus?

Windecker: Aufgrund grosser Studien kam die Food and Drug Administration der USA zum Schluss, dass bei On-label-Indikationen, also bei Läsionen mit niedrigem Risiko, die beschichteten im Vergleich zu den unbeschichteten Stents keine erhöhte Inzidenz von Todesfällen oder Myokardinfarkten nach sich ziehen. Nachfolgend wurden viele Studien bei Patienten mit Off-label-Indikationen rapportiert. Diese zeigten zwar ein generell erhöhtes Risiko im Vergleich zu sogenannten On-label-

Indikationen, jedoch war das von beschichteten Stents ausgehende Risiko gegenüber unbeschichteten Stents entweder gleich hoch oder sogar geringer. Insofern hat sich die Verunsicherung bezüglich dieser Patientenpopulation mit Ausnahme des akuten Myokardinfarkts etwas gelegt.

Was weiss man über die Unterschiede im Verlauf nach dem Einsetzen eines unbeschichteten im Vergleich mit einem medikamentenbeschichteten Stent?

Windecker: Die Restenoserate ist wesentlich geringer nach Einsatz von beschichteten im Vergleich zu unbeschichteten Stents, dafür gibt es selten sehr spät auftretende Stentthrombosen. Stentthrombosen sind allerdings ein Phänomen, das seit der Einführung der Stents in den Achtzigerjahren bekannt ist. Die meisten Stentthrombosen treten früh, innerhalb von 30 Tagen auf, und es besteht kein Unterschied in der Häufigkeit zwischen beschichteten und unbeschichteten Stents. Ferner hat man in den letzten zwei Jahren erkannt, dass auch unbe-

“Die Furcht, dass beschichtete Stents mit einer erhöhten Inzidenz von Todesfällen und Myokardinfarkt verbunden sein könnten, hat sich in grossen Patientenpopulationen nicht bewahrt.”

schichtete Stents selten zu späten Stentthrombosen führen können und dass bis zu einem Jahr nach dem Eingriff kein Unterschied im Risiko zwischen den beiden Stenttypen besteht. Die Inzidenz einer Stentthrombose beträgt im ersten Jahr bei beiden Stentarten je nach Risikosituation zwischen 1 und 2 Prozent. Der Unterschied zeigt sich erst nach mehr als einem Jahr. Dann ist das Auftreten von sehr späten Stentthrombosen bei den unbeschichteten Stents äusserst gering, während das Risiko bei den beschichteten Stents über mehrere Jahre fortbesteht. Es ist zwar einerseits eine gute Nachricht, dass beschichtete Stents Vorteile bieten und wir aufgrund der Daten von über

100 000 Patienten keine Signale bezüglich erhöhter Mortalität oder Myokardinfarktrate haben. Andererseits haben sie aber einen Nachteil, und das sind die sehr späten Stentthrombosen. Alles, was ich jetzt gesagt habe, wissen wir aber nur für die beschichteten Stents der ersten Generation, das sind vor allem der Cypher- und der Taxis-Stent.

Es gibt auch Kardiologen, die sagen, dass es die beschichteten Stents eigentlich nicht braucht, weil man eben keinen Unterschied bezüglich Mortalität und Myokardinfarkt sieht. Sie plädieren für Bare-metal-Stents, weil man die vermehrten Restenosen am Anfang gut im Griff habe, die sehr späten Komplikationen dafür aber vermeide. Noch dazu spare man sich den Aufwand der längeren Antikoagulation bei Drug-eluting-Stents. Was meinen Sie dazu?

Windecker: Ich glaube, dass man gelernt hat, diese Produkte differenziert zu verwenden. Die medikamentenbeschichteten Stents der ersten Generation sollte man nicht jedem Patienten einpflanzen. Es gibt aber drei Risikokonstellationen, in denen die beschichteten Stents besser abschneiden. Erstens sind hier die Diabetiker zu nennen. Wir wissen, dass Diabetiker eine sehr hohe Restenose neigung haben und darum überproportional von beschichteten Stents profitieren. Ihnen würde man also eher einen beschichteten Stent einsetzen. Zweitens schneiden die beschichteten Stents relativ gut bei kleinen Gefässen ab, die angiografisch einen Durchmesser von weniger als 3 Millimeter haben. Drittens sind die Patienten mit sehr langen Läsionen zu nennen. Der Vorteil beschichteter Stents in diesen drei Risikogruppen

“Beschichtete Stents haben eine höhere Neigung zu sehr späten Stentthrombosen, und es geht darum, diesen Nachteil so weit wie möglich auszuschalten.”

hat sich in grossen, retrospektiven Registerstudien bewährt, wie sie zum Beispiel in Ontario durchgeführt wurden. Auch in der BASKET-Studie sah man bei den kleinen Gefässen einen Vorteil für die beschichteten Stents, während das bei grossen Gefässen nicht der Fall war.

Sollte man also komplett auf beschichtete Stents verzichten? Das ist eine Möglichkeit, hiesse aber, das Kind mit dem Bade auszuschütten, indem man die etablierten Vorteile der beschichteten Stents nicht nutzt. Sie führen nämlich weniger häufig zu erneuten Eingriffen. Man hat in den letzten zwei Jahren überdies gelernt, dass die Restenose keine komplett

harmlose Erkrankung ist, sondern ihrerseits zu restenosebedingten Herzinfarkten führen kann. Ferner hat jeder noch so kleine Eingriff ein geringes Restrisiko, ganz zu schweigen von der reduzierten Lebensqualität. Insofern kann man es so zusammenfassen: Beschichtete Stents sind ein Fortschritt, aber sie haben einen Nachteil, und es geht darum, diesen Nachteil so weit wie möglich auszuschalten.

Wie lange muss man bei einem beschichteten Stent antikoagulieren?

Windecker: Antikoagulation ist nicht korrekt, bei Stent-Patienten kommt die sogenannte duale Blutplättchenaggregationshemmung zum Einsatz. Vor 20 Jahren war die Stentthrombose rate bei Verwendung der oralen Antikoagulation noch so hoch, dass man Stents nur in sehr selektionierten Fällen einsetzte. Unter der damals üblichen Blutverdünnung mit beispielsweise Marcoumar® oder Sintron® neigten

“Es gibt Risikokonstellationen, in denen die beschichteten Stents besser abschneiden.”

die Stents vermehrt dazu, sich zu verschliessen. Das kam damals in etwa 5 Prozent der Fälle vor. Der Durchbruch kam mit der dualen Blutplättchenaggregationshemmung aus Aspirin plus einem Thienopyridinderivat; zuerst war es das Ticlopidin, dann das Clopidogrel, und in der Zukunft wird es vielleicht das Prasugrel sein. Mit dieser dualen Blutplättchenaggregationshemmung konnte man die Stentthrombose rate unter 2 Prozent drücken, was den generalisierten Erfolg der Stents erst ermöglicht hat.

Doch zurück zu Ihrer Frage: Aspirin sollte jeder Patient mit einer koronaren Herzkrankheit dauerhaft einnehmen. Für Patienten mit beschichteten Stents empfiehlt man Clopidogrel für mindestens ein Jahr. Allerdings gibt es keine prospektiv randomisierte Studie, die das untersucht hat. Es gibt nur retrospektive Analysen, die darauf hinweisen, dass die verlängerte Gabe von Clopidogrel mit einem Nutzen verbunden sein könnte. Auch Patienten mit unbeschichteten Stents profitieren von einer prolongierten Clopidogrelgabe, und zwar dann, wenn die Stents aufgrund der Diagnose eines akuten Koronarsyndroms implantiert wurden; hier wissen wir, dass die Patienten unabhängig vom Stenttyp profitieren. Dies macht auch Sinn, da wir wissen, dass sich die Stents im ersten Jahr überhaupt nicht bezüglich der Inzidenz von Stentthrombosen unterscheiden. Ein Vorteil der unbeschichteten Stents ist es aber, dass man mit ruhigerem Gewissen das

Clopidogrel vorzeitig sistieren kann, falls das wegen Operationen oder Blutungen notwendig würde.

Gibt man mittlerweile in der Praxis tatsächlich bei den Bare-metal-Stents ein Jahr lang Clopidogrel?

Windecker: Nein. Wir empfehlen in der Regel einen Monat Clopidogrel bei stabilen Patienten. Allerdings gibt man Clopidogrel bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen unabhängig vom Stenttyp für eine längere Zeit von 9 bis 12 Monaten, um das von anderen Läsionen ausgehende Risiko zu minimieren.

Hat sich der Sturm um die Stents nun gelegt oder ist man sich immer noch nicht so ganz einig?

Windecker: Der Sturm hat sich gelegt. Ich glaube, man kann sowohl Patienten als auch behandelnde Ärzte dahingehend beruhigen, dass man diese Patienten durch das Einsetzen beschichteter Stents keinem erhöhten Mortalitätsrisiko ausgesetzt hat. Es besteht aber noch kein Konsens, wie häufig beziehungsweise bei welcher Patientenpopulation man sie verwenden sollte.

Wie hat sich die Praxis hierzulande durch die Stent-Debatte verändert?

Windecker: Die Schweiz hatte das Privileg, die medikamentös beschichteten Stents in relativ grossem Massstab zu verwenden, weil sie von den Krankenkassen bezahlt wurden. Das war in anderen Ländern nicht so und erklärt den restriktiven Einsatz in den umliegenden Ländern. Am Höhepunkt lag die Verwendung beschichteter Stents in der Schweiz im Bereich von 80 Prozent. Nach dem Beginn der Stent-Kontroverse ging dies zurück. Ich kann es nicht mit Zahlen belegen, schätze aber, dass der Einsatz beschichteter Stents zunächst auf etwa 60 Prozent zurückging. Im letzten Jahr hat der Gebrauch sicher wieder zugenommen und dürfte heute in einem Bereich zwischen 70 und 75 Prozent liegen. Was man allerdings erwähnen muss, ist, dass wir heutzutage medikamentös beschichtete Stents der zweiten Generation verwenden. Von diesen erhofft man sich, dass sie mit weniger Risiken bezüglich der sehr späten Stentthrombose vergesellschaftet sind.

Geht der jetzt wieder anwachsende Gebrauch von Drug-eluting-Stents eher auf das Konto der Stents der zweiten Generation?

Windecker: Es ist sicherlich die Kombination zweier Faktoren: wieder mehr Vertrauen und neue Produkte. Die Furcht, dass beschichtete Stents mit einer erhöhten Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt verbunden sein könnten, hat

sich in grossen Patientenpopulationen nicht bewahrt. So akzeptiert man heute das Risiko sehr später Stentthrombosen, wenn man selektiv vorgeht. Zum Zweiten hofft man, dass die neue Stent-Generation weniger mit diesem Problem behaftet ist.

Führt man heutzutage eigentlich überhaupt noch Ballondilatationen durch oder bekommt praktisch jeder Patient einen Stent?

Windecker: Das ist eine gute Frage. Die vor 50 Jahren eingeführte Ballonangioplastie hatte zwar dazu geführt, dass man die Verengung der Myokardgefässe behandeln konnte, aber sie hatte auch einen Nachteil: Es konnte zu Gefässrissen, sogenannten Dissektionen, kom-

men. In 8 bis 10 Prozent der Fälle kam es zu solch schweren Gefässbeschädigungen, dass sich das Gefäss verschloss. Damals, als man noch keine Stents hatte, musste man die Patienten notfallmässig operieren. Die Stents haben dieses Problem gelöst. Aber man kann nicht jeden Patienten mit einem Stent behandeln. Es gibt Gefässe, die so klein sind, dass der Durchmesser es nicht erlaubt, einen Stent einzupflanzen. Es gibt Gefässe, die so verkalkt und gewunden sind, dass man gar keinen Stent bis zur Stenose vorschieben kann, sondern nur mit dem Ballon dorthin gelangt. Die Ballonangioplastie ist in der Regel übrigens immer noch der erste Schritt, denn die meisten Stenosen werden vordilatiert. Alles in allem werden heu-

te etwa 90 Prozent der Läsionen mit einem Stent versehen, bei den restlichen 10 Prozent der Läsionen kann oder will man das nicht machen. ♦

Herr Professor Windecker, wir danken Ihnen für das Gespräch.

Das Interview führte Dr. Renate Bonifer.

Literaturtipp:

Windecker S., Jüni P.: Safety of drug-eluting stents. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2008; 5: 316-328.