

AMB 2006, 40, 76

TYPHOON- und PASSION-Studie: Keine überzeugenden Vorteile Sirolimus- bzw. Paclitaxel-beschichteter Stents bei akutem Myokardinfarkt

Die Wiedereröffnung des verschlossenen Koronargefäßes ist ein wichtiges Behandlungsziel bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Thrombolyse ist nur in den ersten beiden Stunden nach Infarktbeginn, gegebenenfalls auch außerhalb des Krankenhauses, indiziert. Für die meisten Patienten hat sich die koronare Katheterintervention mit Stent-Implantation (PCI) als Methode der Wahl durchgesetzt. Ob beschichtete Stents beim akuten Myokardinfarkt überlegen sind, ist bisher nicht ausreichend untersucht (s.a. 1-4). Bei elektiven Eingriffen haben diese Stents nur bei solchen Stenosen Vorteile, die ein besonders hohes Re-Stenosierungsrisiko haben (an Aufzweigungen, besonders lang, besonders eng, bei Diabetikern).

Am 14. September 2006 sind im N. Engl. J. Med. zwei Arbeiten erschienen, die beschichtete und unbeschichtete Stents zur Behandlung des akuten Myokardinfarktes miteinander vergleichen.

In der ersten Untersuchung, (TYPHOON-Studie; 5) wurden in 48 europäischen Zentren 712 Patienten mit akutem Myokardinfarkt (< 12 h) eingeschlossen und randomisiert, entweder mit einem *Sirolimus-beschichteten* (Cypher®) oder einem unbeschichteten Stent nach freier Wahl der Untersucher behandelt. Am Studiendesign muss kritisiert werden, dass die klinischen Risiken in beiden Gruppen ungleich verteilt waren. So war z.B. das mittlere Alter in der Kontroll-Gruppe mit den unbeschichteten Stents unerklärt um zwei Jahre höher. Weiterhin ist problematisch, dass die verantwortlichen Ärzte zu jedem Zeitpunkt der Studie die Gruppenzuordnung der Patienten kannten. TYPHOON wurde von der Herstellerfirma (Cordis) unterstützt, mit der viele Autoren vertraglich verbunden sind. (Im selben Heft des N. Engl. J. Med. findet sich eine ganzseitige Werbung für den Sirolimus-beschichteten Stent der Firma Cordis). Kombiniertes Endpunkt der Untersuchung nach einem Jahr war: Tod oder Myokardinfarkt durch Verschluss des behandelten Gefäßes oder erneute Revaskularisationsbehandlung wegen Ischämie. Die erneute Ischämie wurde nicht klar definiert. Neben der klinischen Symptomatik wurde auch ein positives Belastungs-EKG als Reischämie gewertet oder eine Restenose von

mehr als 70% (visuelle Beurteilung durch die nicht geblindeten Kontrollangiografie-Untersucher). Der subjektive klinische Eindruck der Untersucher spielt bei der Ischämiediagnose und Indikation zur erneuten Revaskularisation also eine entscheidende Rolle.

Ergebnisse: Der primäre Endpunkt wurde in der Gruppe, die mit Sirolimus-beschichteten Stents behandelt worden war, signifikant seltener erreicht (7,3% vs. 14,3%; $p = 0,004$). Dieses Ergebnis kam ganz wesentlich dadurch zustande, dass Revaskularisationen, der „weiche“ Teil des Kombinationsendpunkts, seltener waren (5,6% vs. 13,4%; $p = 0,001$). Die Häufigkeit von Reinfarkten (1,1% vs. 1,4%; $p = 1,0$), Todesfällen (2,3% vs. 2,2%; $p = 1,0$) oder Stent-Thrombosen (3,4% vs. 3,6%; $p = 1,0$) war dagegen in beiden Gruppen gleich.

In der zweiten Untersuchung (PASSION-Studie; 6) wurden 619 Patienten mit akutem Myokardinfarkt von drei holländischen Zentren randomisiert, entweder mit einem *Paclitaxel-beschichteten* (Taxus[®]) oder mit einem definierten, unbeschichteten Kontroll-Stent behandelt. Spezielle Beziehungen der Zentren zur Herstellerfirma (Boston) werden nicht genannt. Das Studiendesign gewährleistete, dass - anders als in der TYPHOON Studie - alle weiterbehandelnden Ärzte für den implantierten Stent geblindet waren. Eine Kontrollangiografie war ebenso wie eine routinemässige Ergometrie nicht vorgesehen, sodass eine Reangiografie nur bei erneuten Beschwerden durchgeführt wurde. Dieses Vorgehen schlägt sich auch im Studienergebnis nieder.

Ergebnisse: Auch hier wurde der kombinierte Endpunkt (kardialer Tod, Rezidivinfarkt oder Revaskularisation des primär behandelten Gefäßes) nach einem Jahr tendenziell seltener in der Gruppe erreicht, die mit dem beschichteten Stent behandelt worden war. Die Unterschiede waren aber an keiner Stelle signifikant: Tod oder Infarkt 5,5% vs. 7,2%; $p = 0,40$, Revaskularisation 5,3% vs. 7,8%; $p = 0,23$. Die Stent-Thrombosen waren gleich häufig.

Nur der Sirolimus-beschichtete Stent (TYPHOON-Studie) war also - den Zahlen nach - dem nicht-beschichteten Stent überlegen, nicht aber der mit Paclitaxel-beschichtete Stent (PASSION-Studie). Die Unterschiede dürften aber im Studiendesign begründet

sein; insbesondere das Vorgehen in der TYPHOON-Studie begünstigt das dort gewählte Produkt.

Auch das Editorial im gleichen Heft (7) macht darauf aufmerksam, dass sich die Ergebnisse vor allem dadurch unterscheiden, dass in der TYPHOON-Studie Patienten mit nicht-beschichtetem Stent in der Folgezeit häufiger wegen erneuter Ischämie revaskularisierend behandelt wurden als in der PASSION-Studie. Die nicht-beschichteten Stents müssten sich also unterscheiden oder die Indikation zur Revaskularisation wurde in beiden Studien unterschiedlich gestellt. Der Wirksamkeitsnachweis der beschichteten Stents steht und fällt aber mit der Häufigkeit der Rezidiv-Revaskularisationen, die sie ja vermindern sollen. Die Indikation zur Re-Intervention ist aber oft weich, d.h. subjektiv und anderweitig beeinflussbar. Dieses grundsätzliche Problem wird im Editorial erstaunlicher Weise nicht deutlich angesprochen. Die Häufigkeit der „harten“ Endpunkte Tod und Myokardinfarkt wurde in beiden Studien durch die beschichteten Stents nicht signifikant gesenkt.

Zusätzliche Unruhe über die Effektivität und Sicherheit der beschichteten Stents entstand während des diesjährigen Kongresses der European Society of Cardiology vom 2. bis 6. September in Barcelona. Dort wurden zwei Metaanalysen und eine Studie zu beschichteten Stents vorgestellt und seitdem nicht nur in der Fachpresse vielfach diskutiert (z.B. Analysten des „Morningstar“, Dow Jones & Company Inc. und FAZ vom 13.9.2006). Die Metaanalysen zeigen, dass bei längerer, zum Teil mehrjähriger Nachbeobachtung Tod und Myokardinfarkt bei Verwendung eines beschichteten Stents signifikant häufiger sind. Auch in der Studie von A. Nordman (BASKET = **B**Asele **S**tent **K**osten **E**ffektivitäts **T**rial, Late Thrombotic events) gab es nach einem Jahr mehr Todesfälle bei Patienten, bei denen nach sechs Monaten Clopidogrel weggelassen wurde. Es wird daher neuerdings zu einer sehr zurückhaltenden Indikation für beschichtete Stents geraten. Die Daten werden sicher bald in einem Peer-Review-Journal veröffentlicht und dann genauer kommentiert werden können. Der Stent-Markt ist trotz stark gefallener Preise (unbeschichtet etwa 200 EUR, beschichtet etwa 900 EUR) sehr lukrativ. Jede Erfolgsmeldung muss misstrauisch gesehen werden, skeptische Analyse der Evidenz ist dringend

erforderlich. Angeblich „bessere“ Stents sind in der Pipeline, die auch verkauft werden wollen!

Fazit: Die beiden aktuellen Studien im N. Engl. J. Med. zeigen also weder, dass beschichtete Stents bei allen Infarktpatienten implantiert werden müssen, noch dass der Sirolimus-beschichtete (Cypher[®]) dem Paclitaxel-beschichteten Stent (Taxus[®]) überlegen ist. Größere Untersuchungen, in denen „harte“ Endpunkte verglichen werden, müssen zeigen, ob es bei Infarktpatienten besondere Hochrisikokonstellationen gibt (z.B. lange, enge Koronarstenosen, Abgangsstenosen, Stenosen bei Diabetikern), bei denen es sich medizinisch und wirtschaftlich lohnt, routinemäßig beschichtete Stents zu verwenden.

Literatur

1. AMB 2003, **37**, 37.
2. AMB 2003, **37**, 86b.
3. AMB 2004, **38**, 85a.
4. AMB 2005, **39**, 27.
5. Spaulding, C., et al. (TYPHOON = Trial to assess the use of the Cypher stent in acute myocardial infarction treated with balloon angioplasty): N. Engl. J. Med. 2006, **335**, 1093.
6. Laarman, G.J., et al. (PASSION = Paclitaxel-eluting stent versus conventional stent in myocardial infarction with ST-segment elevation): N. Engl. J. Med. 2006, **335**, 1105.
7. Van de Werf, F.: N. Engl. J. Med. 2006, **335**, 1169.