

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

**Editorial: Sind alle
medikamentenbeschichteten Stents
gleich gut? REALITY und andere
Realitäten**

Schühlen H

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2005; 12

(5-6), 86-87

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Editorial: Sind alle medikamentenbeschichteten Stents gleich gut? REALITY und andere Realitäten

H. Schühlen

Die Entwicklung der medikamentenbeschichteten Stents in den letzten Jahren hat die interventionelle Kardiologie revolutioniert. Man hat den Eindruck, daß die In-Stent-Restenose zu einer seltenen, „benignen“ Spätkomplikation degradiert werden konnte.

Der Markt in den meisten Ländern der Erde wird aktuell von zwei Firmen dominiert: Johnson & Johnson/Cordis mit dem Sirolimus-beschichteten Cypher® und Boston-Scientific mit dem Paclitaxel-beschichteten Taxus™. Konkurrenzprodukte anderer großer Firmen sind in – teils schon weit fortgeschrittener – klinischer Testung und werden in naher Zukunft auf den Markt kommen. Momentan ist der Taxus-Stent in den meisten Ländern Marktführer mit ca. 2/3 des Umsatzes. Dieser wird allein für die USA auf ca. 5,5 Mrd US-\$ im Jahr 2005 geschätzt. Eine Studie, die einen signifikanten Vorteil des einen gegenüber dem anderen Stent zeigen würde, wäre demnach nicht nur für den interventionellen Kardiologen eine wichtige Neuigkeit, sondern auch für die Wall Street.

Dies war das Ziel der **REALITY-Studie**, deren Ergebnisse von der Studienleiterin Marie-Claude Morice (Paris) auf dem Kongreß des American College of Cardiology in Orlando am 9. März 2005 vorgestellt wurden – nicht nur vor einem erwartungsvollen kardiologischen Fachpublikum, sondern umlagert von Wirtschaftsjournalisten. Diese von Cordis gesponserte Studie war in kurzer Zeit – innerhalb weniger Monate – konzipiert und an einer großen Zahl von Zentren in Europa, Asien und Amerika mit insgesamt 1353 Patienten durchgeführt worden. Die gespannten Zuhörer vernahmten dann, daß das Ziel im Sinne des primären Endpunktes der Studie verfehlt wurde. So war die Restenoserate in der Cypher-Gruppe nach acht Monaten 9,6 % (d. h. etwas mehr als für die statistische Studienplanung angenommen), gegenüber 11,1 % in der Taxus-Gruppe (etwas weniger als angenommen; $p = 0,31$). „*Johnson & Johnson stent study fails to meet goal*“ war eine der großen Schlagzeilen (Reuters, 06.03.2005).

Für den aufmerksamen Zuhörer war dies allerdings nur die halbe Wahrheit. In den weiteren Detailanalysen der Studie kamen mehrere signifikante Unterschiede zutage. So waren trotz signifikant besserem Akut- bzw. Primärergebnis mit dem Taxus-Stent (gemäß quantitativer Vermessungen der Angiographien nach Stentimplantation) signifikante Unterschiede mehrerer Indizes der Re-Koronarangiographie nach acht Monaten mit Vorteil für den Cypher-Stent gemessen worden (z. B. minimaler Lumendiameter und später Lumenverlust, „late lumen loss“). Ergänzt wurden diese besseren Meßwerte durch einen weiteren irritierenden, signifikanten Unterschied in der Inzidenz einer schwerwiegenden Komplikation: Die Patientengruppe, die einen Taxus-Stent erhielt, hatte eine signifikant höhere Stentthromboserate (1,8 % vs. 0,4 % bei Patienten, die einen Cypher-Stent erhielten; $p = 0,02$). Von Gleichheit also eigentlich keine Spur. Trotzdem wurde heftig diskutiert, hauptsächlich über die Relevanz der Parameter, die einen signifikanten Unterschied gezeigt hatten. Amerikanische Mei-

nungsführer sind nun einmal keine Freunde von allzu klaren Aussagen, insbesondere dann nicht, wenn potentielle Industrieinteressen von mehreren Milliarden Dollar betroffen sind.

Wäre REALITY die alleinige Realität, könnte man trefflich weiterdiskutieren, ohne sich eine feste Meinung bilden zu müssen. Es gibt aber vier weitere randomisierte Studien mit einem direkten Vergleich Cypher gegen Taxus, wovon zwei ebenfalls auf dem ACC-Kongreß vorgestellt wurden, während die beiden anderen bereits seit kurzem publiziert sind.

Die erste Studie war die **ISAR-DIABETES-Studie**, vorgestellt von Adnan Kastrati (Deutsches Herzzentrum München). Sie ist kleiner als REALITY (250 Patienten) und beschränkte sich auf ein besonderes Hochrisikokollektiv, die Diabetiker. Zum einen sind Hochrisikogruppen besonders dann interessant, wenn nur ein selektiver Einsatz dieser teuren Therapieoption möglich ist – ein Problem der medikamentenbeschichteten Stents in fast allen Ländern –, zum anderen treten geringe Unterschiede gerade in Hochrisikogruppen besser zutage. Für den Cypher-Stent gab es speziell bei Diabetikern noch ein großes Fragezeichen, basierend auf einer Untergruppenanalyse der SIRIUS-Studie [1]. Hier hatte sich gezeigt, daß der positive Effekt des Cypher-Stents insbesondere bei insulinbehandelten Diabetikern deutlich abgeschwächt ist. Die Ergebnisse von ISAR-DIABETES konnten diese Zweifel ausräumen und waren recht eindeutig. Im Gegensatz zu REALITY fand sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunktes, dem späten Lumenverlust (late lumen loss; $0,43 \pm 0,45$ mm in der Cypher-Gruppe vs. $0,67 \pm 0,62$ mm in der Taxus-Gruppe; $p = 0,002$). Entsprechend waren die angiographische Restenoserate (6,9 % vs. 16,5 %; $p = 0,003$) und die Reinterventionsrate unterschiedlich (6,4 % vs. 12,0 %; $p = 0,13$). Insgesamt also Ergebnisse, die recht eindeutig für den Cypher-Stent sprechen.

Die zweite Studie war die Schweizer **SIRTAX-Studie**, vorgestellt von Stephan Windecker (Inselspital Bern). In Zürich und Bern durchgeführt, ist sie mit 1012 Patienten fast so groß wie REALITY, schloß aber Patienten mit einem eher höheren Restenoserisiko ein. Der primäre Endpunkt war klinisch definiert durch Tod, Myokardinfarkt oder erneute Revaskularisation nach neun Monaten. Er war signifikant häufiger bei Patienten in der Taxus-Gruppe aufgetreten (10,8 % vs. 6,2 %; $p = 0,009$). Hauptgrund hierfür war eine signifikant höhere Revaskularisationsrate (8,3 % vs. 4,8 %; $p = 0,025$). Entsprechend war die angiographische Restenoserate höher (11,9 % vs. 6,7 %; $p = 0,013$). Im Gegensatz zu REALITY waren die Stentthromboseraten mit 2,0 % (Cypher) und 1,6 % (Taxus) nicht signifikant unterschiedlich, ähnliche Zahlen gab es hierzu auch in den anderen Studien. Die Ergebnisse waren insgesamt klar und deutlich und sprachen, ähnlich wie ISAR-DIABETES, für den Cypher-Stent. Obwohl diese Studie in ihrer Aussagekraft REALITY gleichzustellen war, fand sie erstaunlich wenig Echo in der Öffentlichkeit und wurde wenig diskutiert, von den Meinungsbildnern fast ignoriert.

Die Ergebnisse der drei bisher diskutierten Studien sind erstmals auf dem ACC-Kongreß vorgestellt worden, zwei weitere randomisierte Studien sind bereits länger bekannt und kürzlich publiziert worden.

Die erste randomisierte Vergleichsstudie zu diesem Thema, deren Ergebnisse öffentlich präsentiert wurden, war **ISAR-DESIRE**. Die Studie wurde auf dem Kongreß der European Society of Cardiology im August letzten Jahres in München vorgestellt und ist inzwischen publiziert [2]. In dieser Studie wurde ähnlich wie in ISAR-DIABETES eine spezielle Hochrisikogruppe behandelt: In ISAR-DESIRE waren es Patienten mit einer In-Stent-Restenose. In der Studie wurden 300 Patienten zu drei Behandlungsstrategien randomisiert: alleinige Ballondilatation, Redilatation mit Implantation eines Cypher-Stents oder Redilatation plus Taxus-Stent. Der primäre Endpunkt der Studie war die angiographische Restenose nach sechs Monaten. Hier fanden sich signifikante Unterschiede: 44,6 % in der PTCA-Gruppe, 14,3 % in der Cypher-Gruppe ($p < 0,001$ vs. PTCA-Gruppe) und 21,7 % in der Taxus-Gruppe ($p = 0,001$ vs. PTCA-Gruppe). Der Unterschied im direkten Vergleich von Cypher- und Taxus-Gruppe war statistisch nicht signifikant. Die Rate an Reinterventionen war allerdings signifikant höher in der Taxus-Gruppe (19 % vs. 8 %; $p = 0,02$). ISAR-DESIRE war die erste Studie zu diesem Thema und hatte einen Vorteil zugunsten des Cypher-Stents erbracht. Für Zweifler waren diese Ergebnisse wenig aussagekräftig und kaum übertragbar, man kritisierte die kleine Fallzahl und die spezielle Patientengruppe.

Die große Zahl der Zweifler bzw. der Anhänger der Äquivalenztheorie verhalf wohl einer kleinen Studie mit einigen methodischen Schwächen zur raschen Publikation, der **TAXI-Studie** [3]. In dieser parallel zu SIRTAX in Lausanne durchgeführten Studie wurden 202 Patienten randomisiert. Auffallend in dieser Studie war die Größe der behandelten Gefäße. So war der Referenzdiameter (im Mittel 3,2 mm) erheblich größer als z. B. in REALITY (2,4 mm) – also eher eine Niedrigrisiko-Population. Nach sieben Monaten kam es dementsprechend zu insgesamt nur 10 Komplikationen (Tod, Myokardinfarkt oder Reintervention), 4 in der Taxus-Gruppe und 6 in der Cypher-Gruppe. Besonders erwähnenswert ist, daß die Studie aufgrund dieser niedriger als erwarteten Inzidenz des gewählten Endpunktes frühzeitig abgebrochen wurde. Es soll ja Statistiker geben, die in solch einem Fall die Erhöhung der Gruppengröße empfehlen Trotzdem, die Studie ist publiziert worden und wird auch gerne erwähnt.

Also, was ist nun die Realität gemäß der Ergebnisse dieser fünf Studien? Ein signifikanter Unterschied bezüglich des primären Endpunktes wurde nur in zwei der fünf Studien beobachtet, in SIRTAX und ISAR-DIABETES. Beide zeigten einen Vorteil für den Cypher-Stent. In allen vier Studien mit Routine-Re-Koronarangiographien mit entsprechenden quantitativen Analysen ergab sich ein signifikant höherer später Lumenverlust (late lumen loss) in der Taxus-Gruppe. Demgegenüber fanden sich in keiner Studie große Unterschiede bezüglich klinischer Endpunkte. Dies führte zu einem einprägsamen Kommentar von Gregg Stone (Columbia University, New York): „Kein Patient kümmert sich um einen akuten Lumengewinn, den späten Lumenverlust oder die binäre Restenoserate. Sorgen macht sich ein Patient aber über Tod, Myokardinfarkt oder Notwendigkeit einer Reintervention ...“

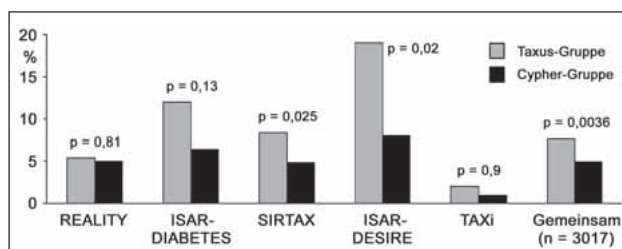


Abbildung 1: Reinterventionsraten (TLR; Beobachtungszeitraum zwischen 7 und 12 Monate) in den fünf vorliegenden randomisierten Studien; weitere Details siehe Text.

(sinngemäß übersetzt aus einem Bericht vom 06.03.2005 in www.theheart.org). Er schloß mit der Einschätzung, daß die Reinterventionsrate die wichtigste Maßzahl für einen Patienten sei und folgerichtig auch für den Kardiologen sein sollte. Da die Reinterventionsraten in REALITY fast identisch gewesen wären, gäbe es keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Stents.

Ist das die ganze Realität? Vielleicht nicht. Vielleicht hilft es uns weiter, wenn wir alle vorliegenden Daten zu Reinterventionsraten in den genannten fünf randomisierten Studien gemeinsam analysieren. Eine solche Analyse, basierend auf den öffentlich zugänglichen Daten der fünf Studien, ist in Abbildung 1 dargestellt.

Aus dieser gemeinsamen Analyse der Reinterventionsraten der Studien mit insgesamt 3017 Patienten errechnet sich eine Reinterventionsrate von 7,6 % für die Taxus-Gruppe und 4,9 % für die Cypher-Gruppe ($p = 0,0036$) – ein klares Ergebnis in einem klinischen, für Patienten relevanten Parameter. Die entsprechende Analyse für den kombinierten Endpunkt Tod, Myokardinfarkt oder Reintervention (MACE) ergibt einen noch deutlicheren Unterschied (12,0 % für Taxus und 8,5 % für Cypher; $p = 0,0017$).

Dies ist die Realität, eine signifikant höhere Komplikationsrate nach Implantation eines Taxus-Stents, gemeinsam mit signifikanten Unterschieden in mehreren quantitativen angiographischen Parametern. Aber wie relevant ist dieser Unterschied? An der Wall Street kam es nach all den „ja aber...“-Debatten zu keinen großen Kurssprüngen der betroffenen Firmen. Aber jeder interventionelle Kardiologe, der seine Patienten bestmöglich behandeln möchte, muß dies noch einmal für sich selbst entscheiden. Wie sagte eine etwas an die Wand gedrängte und genervte Marie-Claude Morice (Leiterin der REALITY-Studie) auf der ACC-Presskonferenz zu diesen Studien: „Trotz aller Vorbehalte kann man letztendlich nicht mehr behaupten, daß die beiden Stents gleichwertig sind“.

Literatur:

1. Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004; 109: 2273–8.
2. Kastrati A, Mehilli J, von Beckerath N, et al. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting

stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 165–71.

3. Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, Benoit A, Seydoux C. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology: the TAXI trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 308–11.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Helmut Schühlen
Deutsches Herzzentrum München
D-80636 München, Lazarettstraße 36
E-Mail: schuehlen@dhm.mhn.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)