DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 50, S. 68; Ausgabe 09 / 2016

Resorbierbare Koronar-Stents

Vor fünf Jahren haben wir unter dem Titel „Revolution durch Resorption?“ kritisch über die europäische CE-Zertifizierung eines weltweit erstmals zugelassenen resorbierbaren Koronar-Stents berichtet (1). Insbesondere von Seiten der Hersteller wird bei resorbierbaren Stents die Bezeichnung Scaffold (= Gerüst) in Abgrenzung zum Stent verwendet. Da dies offensichtlich aus Marketinggründen geschieht und mitunter zur Verwirrung führt, verwenden wir diese Bezeichnung nicht. Es handelte sich bei dem resorbierbaren Koronar-Stent um ein Sirolimus-beschichtetes Implantat aus Polylactid, einem Biopolymer auf Milchsäurebasis (Absorb®, Fa. Abbott). Die Zulassung erfolgte damals auf der Grundlage zweier kleiner Fallserien (ABSORB I und II mit 23 bzw. 101 Patienten) mit Daten intravaskulärer Bildgebung als primären Endpunkten (1).

Im Juli 2016 hat nun überraschend und nicht unumstritten die im Sektor Medizinprodukte eher restriktivere US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA die Zulassung für diesen resorbierbaren Koronar-Stent erteilt (2). Grundlage war die ABSORB-III-Studie (3), in der mehr als 2.000 Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris (193 Zentren) 2:1-randomisiert mit dem resorbierbaren Drug-Eluting-Stent (n = 1.322) vs. einem Standard-Drug-Eluting-Stent (n = 686) behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war „Target Lesion Failure“ (TLF) nach einem Jahr (d.h. kardialer Tod, Infarkt im behandelten Zielgefäß oder eine Zweitintervention der behandelten Zielläsion). Die Studie war sowohl auf Überlegenheit als auch auf Nicht-Unterlegenheit (prädefinierte Grenze: 4,5% der Risikodifferenz) ausgerichtet. Der Endpunkt wurde bei 7,8% vs. 6,1% der Patienten erreicht. Dieser Unterschied von 1,7% zu Ungunsten des resorbierbaren Stents war nicht signifikant, erfüllte aber die Kriterien der Nicht-Unterlegenheit (95%-Konfidenzintervall = CI: -0,5 bis 3,9%; p = 0,16 für Überlegenheit und p = 0,007 für Nicht-Unterlegenheit). Stent-Thrombosen traten etwas häufiger bei Patienten mit resorbierbaren Stents auf (1,5% vs. 0,7%; statistisch ebenfalls nicht signifikant, aber nicht unterlegen).

Die FDA-Entscheidung ausschließlich auf Basis der Daten zur Nicht-Unterlegenheit verwundert. Die in ABSORB III als „nicht unterlegen“ klassifizierten, aber tendenziell höheren Ereignisraten unter dem resorbierbaren Stent waren in aktuellen Metaanalysen statistisch signifikant: Eine kürzlich in Lancet publizierte Metaanalyse (4) von sechs prospektiven Studien mit 3.738 Patienten fand zwar ähnliche TLF-Raten nach 12 Monaten, aber eine doppelt so hohe Rate von Stent-Thrombosen unter dem resorbierbaren Stent (Odds Ratio = OR: 1,99; CI: 1,00-3,98; p = 0,05) mit dem höchsten Risiko zwischen einem und 30 Tagen nach Implantation (OR: 3,11; CI: 1,24-7,82; p = 0,02). Dies wird durch eine weitere Metaanalyse (5) bestätigt, die auch Registerdaten und retrospektive Studien mit insgesamt 10.510 Patienten umfasst: Die Häufigkeit von Stent-Thrombosen nach 6,4 Monaten war beim resorbierbaren Stent doppelt so hoch (OR: 2,06; CI: 1,07-3,98; p = 0,03), ebenso die von Myokardinfarkten (OR: 2,06; CI: 1,31-3,22; p = 0,002). Verschiedene Register zeigen ähnliche Resultate.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Nach diesen ernüchternden Ergebnissen ruhen die Hoffnungen nun auf einem neuartigen resorbierbaren Stent-System, das im Juni 2016 die europäische CE-Zertifizierung erhielt. Es handelt sich um einen Everolimus-beschichteten Metall-Stent auf Magnesiumbasis (Magmaris®, Fa. Biotronik). Zulassungsstudie war die BIOSOLVE-II-Studie (6), in die prospektiv, nicht-randomisiert 123 Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris eingeschlossen wurden, die alle den resorbierbaren Stent erhielten. Primärer Endpunkt dieser Beobachtungsstudie waren auch hier Daten der intravaskulären Bildgebung, nämlich der sogenannte „Late Lumen Loss" (LLL) nach sechs Monaten, d.h. der Verlust an Querschnittsfläche als Maß für die Tendenz der Re-Stenosierung des Stents. Dieser lag mit 0,08 mm^2 verglichen mit den Werten bekannter Stent-Systeme in einem akzeptablen Bereich. Der sekundäre Endpunkt der TLF trat bei vier Patienten (3%) auf (ein kardialer Tod, ein periprozeduraler Myokardinfarkt, zwei Zweitinterventionen der behandelten Zielläsion). Im später publizierten Nachbeobachtungzeitraum über zwölf Monate traten bei stabilem LLL keine weiteren Stent-Thrombosen und auch keine anderen Fälle von TLF mehr auf (7). Es bleibt abzuwarten, ob sich diese günstigen Daten auch in größeren Studien bestätigen, oder ob sich hier die Geschichte des Absorb-Stents wiederholt.

Die FDA-Entscheidung für die Absorb®-Zulassung im Juli 2016 wurde in Fachkreisen vielfach kritisch kommentiert – so z.B. in einem lesenswerten Kommentar des Internet-Portals theheart.com/medscape.com (8) mit dem Titel „Dissolving Coronary Stents: The Fog of Hype". In ihm werden verschiedene Gegenargumente anführt, die sich alle mit unseren Kritikpunkten nach der EU-Zulassung 2011 decken.

- „Neu" heißt nicht immer „besser": Moderne Standard-Drug-Eluting-Stents sind ausgereifte Produkte mit guten Früh- und Spätergebnissen. Im Hinblick auf Thrombosierung und Restenosen besteht wenig Bedarf für einen neuen Stent.
- Stent-Thrombosen sind ernste Komplikationen und in der Regel gleichbedeutend mit akuten Myokardinfarkten. Jede höhere Rate von Stent-Thrombosen – auch wenn statistisch nicht signifikant – ist als klinisch relevant anzusehen. Dies gilt besonders für die stabile KHK, bei der die Datenlage ohnehin eine restriktive Indikation für die Koronarintervention (gleich mit welchem Stent) ratsam erscheinen lässt.
- Die Befürworter des neuen Stents sehen die Überlegenheit darin, dass das Stent-Gerüst (im Tierversuch) nach 36 Monaten vollständig aufgelöst ist und damit ein anatomisch und funktionell „normal" erscheinendes Gefäß hinterlässt. Obwohl der resorbierbare Stent in Europa seit 2011 zugelassen ist, gibt es aber kaum verlässliche Daten, die über ein Jahr hinausreichen. Ein klinischer Vorteil für diese Technologie ist somit nicht belegt.

Die Kosten sind deutlich höher – für das Stent-System selbst, aber auch für die komplexere Intervention (z.B. Interventionsmaterial, spezielle intravaskuläre Bildgebung). Die Kosteneffizienz ist nicht nachgewiesen. Bis zum eindeutigen Nachweis einer klinischen Überlegenheit in weiteren Postmarketing-Studien müssen alle diese Argumente für jedes neue Stent-System gelten.

Fazit: Aktuelle Metaanalysen zeigen, dass die Skepsis bei der EU-Zulassung des ersten vermarkteten resorbierbaren Koronar-Stents (Milchsäurebasis) vor fünf Jahren berechtigt war: Stent-Thrombosen

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

dürften etwa zweimal häufiger sein als bei herkömmlichen beschichteten Stents. Dass dennoch nun auch in den USA eine Marktzulassung erfolgte, ist aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar und offensichtlich nur den theoretischen und versprochenen – aber bisher klinisch nicht belegten – Vorteilen einer vollständigen „Auflösung“ des Implantats zuzuschreiben. Kürzlich wurde in Europa nun der zweite resorbierbare Koronar-Stent (Magnesiumbasis) zugelassen. In Anbetracht der Erfahrungen empfehlen wir Zurückhaltung in der Anwendung außerhalb klinischer Studien.

Literatur

1. AMB 2011, **45**,27. Link zur Quelle
2. http://www.fda.gov/…Link zur Quelle
3. Ellis, S.G., et al. (ABSORB III): N. Engl. J. Med. 2015, **373**,1905. Link zur Quelle
4. *Cassese, S., et al.:Lancet* 2016, **387**,537. Link zur Quelle
5. *Lipinski,M.J., et al.: JACC Cardiovasc. Interv.* 2016, **9**, 12. Link zur Quelle
6. Haude, M., et al.(BIOSOLVE-II): Lancet 2016, **387**, 31. Link zur Quelle
7. Haude, M., et al.: Eur. Heart J. 2016. Link zur Quelle
8. Mandrola, J.M.: Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.