



„Das Kind mit dem Bade ausgeschüttet ...“

Was hat die ganze Aufregung um PCI und Medikamenten-freisetzende Stents nun für uns in Deutschland zu bedeuten? Professor Sigmund Silber aus München ist erster Vorsitzender des BNK und beim ESC für die PCI-Leitlinien verantwortlich. Der neue ESC-Präsident Kim Fox hat ihn kürzlich in die Kommission zur Erstellung neuer Praxisleitlinien berufen. Er versucht im Gespräch mit Rainer Klawki eine Bresche in die Diskussion zu schlagen.

? *Cardio News: Herr Professor Silber, auf dem Weltkongress der Kardiologie in Barcelona haben zwei Meta-Analysen zur langfristigen Sicherheit der Medikamenten freisetzenden Stents für Aufregung gesorgt. Wie beurteilen Sie das Resultat dieser Meta-Analysen?*

Silber: Die Meta-Analysen haben nur etwas gezeigt, was wir schon seit längerem wussten: die Drug-eluting Stents bergen das Problem der späten Stent-Thrombosen. Das ist an sich auch überhaupt nicht verwunderlich, wenn man ihren Wirkungsmechanismus bedenkt: Das Prinzip der Drug-eluting Stents besteht ja gerade darin, das Zellwachstum zu hemmen. Und damit wird auch die Endothelialisierung im Gefäß an der verletzten Intima gehemmt. Das bedeutet: die Stents wachsen wegen der Medikamentenabgabe langsamer mit Intima und Endothel zu. Das wussten wir immer schon. Dieser Vorgang ist ähnlich bei der Brachytherapie. In beiden Fällen muss Clopidogrel über längere Zeit gegeben werden, um späte Stentthrombosen zu vermeiden. Die üblichen vier Wochen bei den reinen Metallstents reichen da nicht mehr aus. Das eigentlich Besondere an den neuen Metaanalysen, die in Barcelona vorgestellt worden sind, war aus meiner Sicht, dass beide gezeigt haben: der Sirolimus-beschichtete Stent weist eine höhere Komplikationsrate auf als der mit Paclitaxel beschichtete Stent. Das war insofern überraschend als ja meistens gesagt wird, dass Paclitaxel zytotoxisch wirkt und Sirolimus zytostatisch. Im Patienten scheint sich das nicht so auszuwirken.

? *Haben Meta-Analysen nicht generell den Nachteil, dass hier vieles zusammengeworfen wird, was nicht unbedingt vergleichbar ist?*

Silber: Wenn man sich die Daten genau anschaut, dann muss man sagen, dass diese Analysen sehr sauber gemacht worden sind. In vielen Meta-Analysen werden unterschiedlich definierte MACE (Major adverse cardiac events) oder unterschiedlich definierte Stentthrombosen zu-

sammengewürfelt. Das ist hier aber nicht passiert. Es wurden nur ganz harte Parameter verglichen, nämlich jeglicher Tod und Herzinfarkte mit Q-Zacken. Und – was aus meiner Sicht auch sehr wichtig ist – die Autoren haben keine eigenen Daten vorgelegt, sondern sie haben die Daten der großen publizierten randomisierten und kontrollierten Studien analysiert. Also für den Cypher-Stent waren das die Daten aus RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS und C-SIRIUS und für den Taxus-Stent waren es TAXUS-I, -II, -IV, -V und -VI. Ausgewertet wurde jeweils die längste Beobachtungsdauer, die bis zu diesem Zeitpunkt publiziert war. Beim Sirolimus-Stent betragen die Komplikationsraten 6,3 Prozent im Vergleich zu 3,9 Prozent beim unbeschichteten Stent. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Für den Paclitaxel-Stent wurden 2,6 Prozent im Vergleich zu 2,3 Prozent Komplikationsrate ermittelt, was nicht signifikant war. Somit beträgt die „number needed to harm“ beim Cypher-Stent 63 und beim Taxus-Stent 333 Patienten. Im Durchschnitt betrug die Beobachtungszeit drei Jahre. Dann wurden auf dem ESC aber auch erstmalig die Vier- und Fünf-Jahresdaten vorgestellt, die noch nicht in diese Meta-Analysen eingegangen waren. Bei den neuen Vier- und Fünfjahresdaten zeigt sich ein ähnlicher Trend wie er in beiden Metaanalysen festgestellt worden war.

? *Welchen Eindruck hatten Sie von der turbulenten ESC-Hotline-Sitzung zu diesem Thema?*

Silber: Das Ungewöhnliche an dieser Sitzung war, dass das Schema „Ein Referat plus ein Diskussionsbeitrag“ nicht eingehalten worden ist. Der Diskussionsbeitrag war eigentlich gar keiner, sondern enthielt eine weitere Meta-Analyse. Diese kam von Nordmann aus Basel. Die erste war von Camenzind aus Genf. Nordmanns Analyse war methodisch ein wenig anders, erbrachte aber ein übereinstimmendes Ergebnis. Dann wurde noch diskutiert, woran denn die Patienten gestorben sein könnten – ob an Herztod oder an neoplastischen Erkrankun-

gen. Das war in meinen Augen Spekulation. Wir sollten bei den harten Daten bleiben. Dann kam Salim Yusuf als Diskutant, obwohl er im Programm gar nicht ausgedruckt war, und bezeichnete die beiden Meta-Analysen als die wichtigsten Beiträge des ganzen Kongresses. Er hat dann das Kind mit dem Bade ausgeschüttet und die perkutane koronare Intervention bei der stabilen Angina Pectoris generell in Frage gestellt.

? *Welche praktische Bedeutung haben denn nun diese neuen Risiko-Einsichten für die Medizin?*

Silber: Für die Praxis grundlegende Dinge wurden überhaupt nicht diskutiert. Das Wichtigste ist aus meiner Sicht ist derzeit die Frage nach der Dauer der Clopidogrel-Therapie. Es wird ja weltweit von den Herstellern empfohlen, dass Patienten nach einem Sirolimus-Stent drei Monate Clopidogrel erhalten sollen und die Patienten mit Taxus-Stent sechs Monate lang Clopidogrel zur Verhinderung einer Stentthrombose. In den europäischen Leitlinien hatten wir bereits vor einem Jahr vorausschauend gesagt: Mindestens sechs Monate Clopidogrel für beide Medikamente freisetzende Stents. Die US-Amerikaner haben in ihren ACC/AHA-Guidelines immer noch die drei Monate für Cypher und sechs Monate für Taxus stehen. Die müssten das jetzt wahrscheinlich auf mindestens sechs Monate ändern. Es kann natürlich sein, dass der große Unterschied zwischen Cypher und Taxus gar nicht direkt mit dem Stent und dessen Beschichtung zusammenhängt, sondern mit



Prof. Sigmund Silber aus München weist darauf hin, dass die Verwendung von DES in den Leitlinien bereits sinnvoll geregelt ist.

der Dauer der Clopidogrel-Einnahme. Entsprechende Daten dazu wurden weder vorgetragen noch diskutiert. Auch wurde die statistische Power der Metaanalyse nicht vorgestellt. Hier sind noch Berechnungen erforderlich. Studien unterliegen ja oft falschen Schlussfolgerungen



aufgrund mangelnder statistischer Power. Das wird man sicher noch berücksichtigen müssen. Trotzdem ist eine Botschaft für die Praxis klar: Wir müssen nach einem Medikament freisetzenden Stent länger als bisher Clopidogrel geben, obwohl damit alle Probleme auch nicht gelöst sind.

? *Ist eine lebenslange Clopidogrel-Behandlung nötig?*

Silber: Um das zu klären, müsste man randomisierte Studien machen, doch die wird es wohl nicht geben. Grundsätzlich hängt das Risiko für Stentthrombosen aber von verschiedenen Faktoren ab. Einer ist die hinausgezögerte Endothelialisierung. Ein anderer ist das Polymer selbst und auch Gefäßdurchmesser und Stent-

länge sind von Bedeutung für die Thromboserate. Die Daumenregel lautet: bei kleinen Gefäßen und langen Stenosen sollte auf jeden Fall länger Clopidogrel gegeben werden als bisher. In dieser Situation gebe ich wenigstens ein Jahr lang Clopidogrel. Problem ist nur: Wer setzt die Substanz nach einem Jahr ab? Manchmal gebe ich es dann auch noch ein weiteres Jahr. Patienten mit komplexen Bifurkations-Stenosen würde ich lebenslang Clopidogrel geben. Patienten mit ungeschützten Hauptstammstenosen ebenfalls. Doch letzteres ist immer noch eine wissenschaftliche Indikation für die Medikamente freisetzenden Stents, keine klinische.

? *Welchem Patienten sollte man denn jetzt noch einen Medikamenten freisetzenden Stent (DES) einsetzen?*

Silber: Zu unterscheiden sind die Resultate von randomisierten kontrollierten Studien einerseits von Subgruppen-Analysen aus Studien in Verbindung mit Kosten-Nutzen-Analysen andererseits. Die meisten Patienten in den randomisierten Studien hatten relativ einfache Stenosen in größeren Gefäßen. Das sind nicht diejenigen, die am meisten von einem DES profitieren. Der zweite Ansatz ist ein eher praktischer: Hier gibt es eine Analyse des britischen NICE-Instituts, das vorge schlagen hat, bei Patienten mit Gefäßen kleiner als drei Millimeter und Stenosen länger als 15 Millimeter mit DES zu arbeiten. Das halte ich nach wie vor für eine sehr vernünftige

Insgesamt zehn DES-Stents sind verfügbar

Cypher (R) – Cordis
Taxus (R) – Boston Scientific
Endeavor (R) – Medtronic
CoStar (R) – Biotronic

Infineum (R) – Infineum Ltd.
Janus (R) – Sorin
Xience V (R) – Abbott
Promus (R) – Boston Scientific
Axxion (R) – Biosensors (Krauth)
Translumina (R) – Translumina
Coroflex Please (R) – B. Braun

tige Regelung. Hinzu kommen dann noch die Diabetiker, wobei sie ohnehin oft kleinere betroffene Gefäße als Nicht-Diabetiker haben. Ganz wichtig sind auch die Patienten, bei denen ein chronischer Verschluss wieder aufgemacht werden konnte. Diese Patienten profitieren enorm von einem DES. Letztendlich zeigen die Ergebnisse der Meta-Analysen, dass mit den beiden Meilensteinen Cypher und Taxus das Problem der Restenose nach PCI noch nicht endgültig gelöst ist. Wir brauchen verbesserte DES der zweiten Generation.

? Sind Sie mit Salim Yusuf der Meinung, dass die PCI für die Indikation stabile Angina pectoris erneut diskutiert werden muss? Immerhin werden inzwischen weltweit 50 Prozent der Koronarintervention bei dieser Indikation gemacht. Oder anders herum gefragt: Ist der Brustschmerz keine Indikation für die PCI mehr?

Silber: Wir haben uns auf europäischer Ebene für die PCI-Leitlinien intensiv mit genau diesem Thema beschäftigt. Wenn man die Daten anschaut, ist die Datenlage für die PCI bei der stabilen Angina pectoris relativ dürftig. Das steht natürlich im Gegensatz zu dem heutigen Versorgungsstand. Lediglich beim Nachweis eines grösseren Ischämieareals erhielt die PCI bei Patienten mit stabiler KHK den Empfehlungsgrad I A.

Es gibt in der Tat wenig Daten, in denen die PCI mit medikamentöser Therapie verglichen wird. Diese Studien ließen sich heute auch gar nicht mehr durchführen. Aber man kann folgende Überlegung anstellen: Die koronare Bypass-Operation ist im Vergleich zur medikamentösen Therapie bei verschiedenen Konstellationen klar der Medikation überlegen. Wir wissen weiter, dass die PCI bei verschiedenen ähnlichen Konstellationen der Bypassoperation gleichwertig ist. Und wenn die Bypass-Operation der Medikation überlegen ist und die PCI gleichwertig ist mit der Bypass-Operation, dann kann man schon die Schlussfolgerung ziehen: Wenn A gleich B und B gleich C, dann ist A gleich C. Das heißt indirekt: die PCI ist der medikamentösen Therapie bei vielen Patienten überlegen. Wichtig ist der Patient und seine Le-

bensqualität. Wenn sie vor der Wahl stehen, entweder einem Patienten jeden Tag vier Tabletten zu geben und jeweils Antianginosa dazu oder ihn mit einem Koronarstent beschwerdefrei zu machen, dann können Sie ihm einiges an Medikation ersparen. Richtig ist, dass die PCI nicht gezeigt hat, dass damit die Mortalität gesenkt werden kann. Und richtig ist auch, dass der Herzinfarkt in aller Regel nicht an der Stelle auftritt, wo der Stent gesetzt oder wo aufgedehnt wurde. Wir machen die Koronarintervention, um dem Patienten den Brustschmerz zu nehmen und somit die Lebensqualität zu verbessern. Er ist dann mit weniger Tabletten versorgt und beschwerdefrei. Eine geringere Anzahl an Tabletten, die der Patient pro Tag nehmen muss, steigert die Lebensqualität und erhöht die Einnahmetreue für die Basismedikation der KHK.

Body-Mass-Index ist ein Auslaufmodell – der Bauchumfang ist wichtig

Was ist der beste Prädiktor?

Ist der Koronarkalk der beste Risikoprädiktor für Herzinfarkt und Schlaganfall, die Intima-Media-Dicke der Carotiden, sind es die klassischen Risikofaktoren oder die Belastungsfähigkeit? Dieser Frage ging ein Symposium beim diesjährigen Weltkongress der Kardiologen in Barcelona nach. Um es vorwegzunehmen: Eine eindeutige Antwort blieben die Referenten schuldig. Sie stellten aber wichtige Unterschiede heraus.

Als Vorteile der Messung des Koronarkalks stellte Privatdozent Dr. Stephan Achenbach aus Erlangen die direkte Messung der von der Atherosklerose betroffenen Koronargefäße dar. Der Koronarkalk habe zudem eine höhere prädiktive Genauigkeit als der Framingham Risk Score. Zudem

sei eine Risikostratifizierung möglich, wenn eine differenziertere Beurteilung notwendig sei. Bisher sei die Einschätzung aus der Messung des Kalkscores allerdings nur bedingt mit der für C-reaktives Protein, Intima-Media-Dicke (IMT), AB-Index und ähnlichem vergleichbar.

Nach Angaben von Achenbach ist der Kalkscore ein wichtiger Parameter, um Personen mit hohem Risiko zu identifizieren oder in Zweifelsfällen zu entscheiden, ob eine Risikofaktoren-modifizierende Therapie notwendig ist. Die Bestimmung des Kalkscores sollte aber erst nach Erhebung des Framingham oder PROCAM-Scores erfolgen.

Als Nachteile räumte Achenbach die hohen Kosten und die Strahlenexposition

ein. Im Vergleich zum Kalkscore biete die IMT keine über die klassischen Risikofaktoren hinausgehende Information. Das habe erst kürzlich die Metaanalyse von Simon et al. (Hypertension, 2006) gezeigt.

Nicht jede Methode für jedermann

Dr. Pierre-Jean Touboul, Paris, brach dagegen die Lanze für die Intima-Media-Dicke. Er betonte, dass sich die IMT der Carotiden das Auftreten neuer Plaques voraussagen lässt, sie ein unabhängiger Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse sei, sie für die Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos zusätzliche Informationen zum Framingham-Score geben kann und diese Methode inzwischen auch recht verbreitet sei. Touboul wies darauf hin, dass sich die IMT nur für die Behandlungsentscheidung, nicht aber für das Follow-up eignet. Denn sie verändert sich unter einer antihypertensiven Therapie.

Dr. Troels Thomsen aus Kopenhagen erläuterte, dass klassische Risikofaktoren zwei Drittel der später auftretenden kardiovaskulären Ereignisse erklären. Unter den klassischen Risikofaktoren sei der BMI ein Auslaufmodell. An seine Stelle müsse nun der Bauchumfang treten, da es nicht nur um das Gewicht, sondern die hormonelle Aktivität des Fettgewebes ginge.

Die Belastungsfähigkeit schließlich eigne sich für die Vorhersage der funktionellen Fähigkeiten, wie Dr. Luc Vanhees aus Leuven sagte. „Dabei ist es besser, kein Champion zu sein. Denn der präventive Effekt wird mit einer Belastung im mittleren Bereich erzielt,“ so Vanhees. Für alle Altersstufen gelte, je aktiver man sei, umso niedriger seien das kardiovaskuläre und Diabetes-Risiko. Dabei zähle die sportliche Aktivität in der nahen Vergangenheit, nicht die zu Jugendzeiten. Mehr noch als die Aktivität, sei die Fitness prognosebestimmend. Patienten mit der höchsten Belastungskapazität haben auch nach Korrektur für andere Risikofaktoren die niedrigste Mortalität.

Wiebke Kathmann