

Läkemedelsavgivande stentar i hjärtats kransartärer

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 04-03-17
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Koronar perkutan intervention (PCI) är ett samlingsbegrepp för ingrepp via kateter i hjärtats kransartärer, t ex ballongvidgning, med syfte att vidga en förträngning (stenos). En förträngning som vidgats kan emellertid återkomma (restenos). Inläggande av tunna metallproteser, formade som nät (stent), har visats minska risken för restenos till närmare hälften jämfört med om man vidgat med enbart ballong. Man har inte funnit skillnader i risk för död eller hjärtinfarkt vid jämförelser mellan enbart ballongvidgning och ballongvidgning med tillägg av stent. Under år 2003 utfördes cirka 13 000 ingrepp med PCI i Sverige, varav de flesta med tillägg av stent. Ett kvarstående problem är att symtom kan återkomma pga inväxt av vävnad från kärlväggen in i stentet (in-stent restenos). Man prövar nu att på stentytan fästa läkemedel som ska förhindra vävnadsinväxt (Drug Eluting Stent – DES).

Patientnytta och risker: I sju randomiserade studier, omfattande 3 559 patienter med förträngning i ett kärl, jämfördes behandling med läkemedelsavgivande stent (DES) med behandling med ett stent utan läkemedel (Bare Metal Stent – BMS). Uppföljning (upp till ett år) visade att i genomsnitt 4 procent av patienterna som behandlats med DES genomgått minst ett förnyat ingrepp i förträngningen. Motsvarande andel för gruppen som behandlats med BMS varierade mellan studierna från 11 till 21 procent. En del av de restenos som ledde till förnyade ingrepp upptäcktes i samband med angiografier som enligt protokollen skulle göras under uppföljningen. Det är därför oklart i vilken utsträckning de skulle ha föranlett förnyade ingrepp om dessa grundats enbart på att patienterna återfått symtom. Från en analys av ett holländskt register, omfattande 958 konsekutiva patienter, jämfördes resultaten från rutinmässig behandling med DES respektive BMS. Resultaten, där patienternas symtom var indikation för reingrepp, visade att 3,7 procent av dem som fick DES jämfört med 10,9 procent av dem som fick BMS genomgick minst ett förnyat ingrepp i form av PCI eller CABG (bypassoperation) inom ett år.

Inga jämförelser mellan grupperna som fått DES respektive BMS avseende symtom, livskvalitet eller läkemedelsanvändning efter ingreppet har redovisats. Efter uppföljning t o m ett år visades inte någon skillnad i dödlighet eller förekomst av hjärtinfarkt mellan grupperna som behandlats med DES respektive BMS, vare sig i de randomiserade studierna eller i registret. Risken för subakut trombos var, vid såväl DES som BMS, mindre än 1 procent i de randomiserade prövningarna. Användning av DES tycks vara förenad med ökad frekvens av så kallad malapposition jämfört med BMS, dvs att stentarna vid uppföljande undersökning inte suttit fast i kärlväggen över hela sin yta. Med uppföljning upp till 18 månader har man inte funnit att detta medfört några komplikationer.

Ekonomiska aspekter: Ett läkemedelsavgivande stent kostar i genomsnitt cirka 11 000 kronor mer än ett stent utan läkemedel. Merkostnaden för svensk sjukvård om man genomgående skulle övergå till DES, vid nuvarande volym av PCI, uppskattas till cirka 220 miljoner kronor per år. En del av denna kostnad uppvägs av ett minskat behov av att göra förnyade ingrepp i förträngningen. En kalkyl har visat att denna kostnadsbesparing är i storleksordningen 8 miljoner kronor per år för varje procentenhet som behovet av förnyade ingrepp minskar. Någon studie av kostnadseffektivitet vid övergång till DES har inte identifierats.

Kunskapsläget: Det finns starkt vetenskapligt stöd för att behandling med DES, jämfört med BMS, minskar risken för restenos inne i stentet (Evidensstyrka 1)*. Uppföljning upp till ett år har visat att färre förnyade ingrepp har genomförts bland patienter som behandlats med DES jämfört med dem som behandlades med BMS (Evidensstyrka 1)*. I vilken mån detta varit av betydelse för patientens symtom, läkemedelsanvändning eller välbefinnande har inte redovisats. Det finns, vid uppföljning till ett år, inte stöd för skillnader i risk för hjärtinfarkt eller död mellan DES och BMS. Det finns inte stöd för skillnader i biverkningar och komplikationer mellan DES och BMS.

*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på. Graderingen görs i fyra nivåer; Evidensstyrka 1 = starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 2 = måttligt starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 3 = begränsat vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 4 = otillräckligt vetenskapligt underlag.

Metoden

Koronar perkutan intervention (PCI) är ett samlingsbegrepp för kateterburna interventioner i hjärtats kransartärer. PCI har etablerats för att vidga förträngningar (stenoser) på ställen där blodflödet blivit kraftigt begränsat. Förträngningen kan emellertid återkomma på det vidgade stället (restenos). Detta kan bero på att kärlväggen återfjädrar och skrupnar eller att den förtjockas när skadorna efter vidgningen läks. Risken för att utveckla restenos är störst under de första tre till sex månaderna efter ingreppet [30]. Risken är större om kärlet är smalt (<2,8 mm), om förträngningen är lång (>15 mm) och hos patienter med diabetes [7,8,19]. Restenos kan åtgärdas med ytterligare ingrepp – upprepad PCI eller bypassoperation (CABG).

Inläggande av tunna metallproteser formade som nät (så kallade nakna stent – BMS, Bare Metal Stent) minskar risken för restenos till närmare hälften jämfört med om vidgningen enbart görs med ballong [11,33]. En metaanalys av 29 randomiserade prövningar inom detta område visade att behovet av förnyade ingrepp minskade med 6,8 procentenheter med BMS – från cirka 17 procent med enbart ballong till cirka 10 procent då ballongvidgning kombinerats med tillägg av stent [3]. Man fann inte att risken för död eller hjärtinfarkt var lägre efter inläggande av stent jämfört med om man enbart vidgat med ballong.

Kärlväggförtjockningen (intimahyperplasin) minskar inte efter insättning av stent utan kan medföra vävnadsinväxt på insidan av stentet (in-stent restenos) och försämrat blodflöde. Eftersom det inte är fråga om spruckna plack och blodproppar leder in-stent restenos sällan till hjärtinfarkt eller död [6]. Den vanligaste följden är svårbehandlade bröstsmärtor. Med uppföljning till ett år var risken för hjärtinfarkt och död i stort sett densamma vid PCI och CABG, trots en mycket högre förekomst av upprepade ingrepp pga restenos efter PCI [15]. Det är därför knappast troligt att minskning av restenos får en direkt effekt på risken för hjärtinfarkt eller död [36].

Man prövar nu att förebygga utveckling av in-stent restenos genom att på stentarna fästa läkemedelssubstanser som avges i bestämda doser under bestämd tid (Drug Eluting Stent – DES). Huvudprincipen har varit att klä stentarna med en polymer som laddas med och frisätter de aktuella läkemedlen på ett kontrollerat sätt, oftast under en månad. Exempel på substanser som prövats eller diskuterats är sirolimus, tacrolimus, everolimus, paclitaxel, dexametason och actinomycin-D [1,2,9].

Målgrupp

Under 2003 utfördes ungefär 13 000 PCI-ingrepp i Sverige, varav de flesta med tillägg av stent [29]. Antalet har ökat påtagligt under senare år och det finns inget som tyder på att denna utveckling är på väg att avstanna.

Relation till andra metoder

Det finns inget alternativ till DES för att förebygga uppkomst av restenos vid stent [14]. Om symptomgivande restenos uppkommer, prövas först läkemedelsbehandling av kärlkrampssymtomen eller görs en förnyad PCI med eller utan stent, CABG eller PCI med brachyterapi.

Patientnytta

Resultat har publicerats från sju randomiserade kliniska prövningar¹ och från ett register över konsekutiva patienter. De randomiserade prövningarna omfattade 3 559 patienter, varav 1 911 patienter från fyra försök med stent som avgav läkemedlet paclitaxel (TAXUS™-stent)² [4,12,37] och 1 648 patienter från tre försök med stent som avgav läkemedlet sirolimus (Cypher™-stent)³ [26,27,32]. De båda största prövningarna – SIRIUS och TAXUS IV – omfattade 1 058 patienter (sirolimus) [16,27] respektive 1 314 patienter (paclitaxel) [37]. I rapporterna har patienterna följts i upp till 12 månader. I prövningarna av

1 Samtliga studier gjordes med dubbel blindning och med många deltagande centra.

2 Studierna kallas TAXUS I, TAXUS II SR (SR – Slow Release – långsam frisättning av läkemedlet), TAXUS II MR (MR – Moderate fast Release – moderat snabb frisättning av läkemedlet) samt TAXUS IV (långsam frisättning av läkemedlet). TAXUS II SR och TAXUS II MR redovisades i samma publikation.

3 Studierna kallas RAVEL, E-SIRIUS och SIRIUS.

sirolimus användes genomgående BX Velocity™-stent som kontrollstent. I den största paclitaxel-studien användes EXPRESS™-stent som kontrollstent och i de övriga NIR™-stent.

Patienterna i de randomiserade kliniska prövningarna hade förträngning i endast ett kärl. Patienter med förträngningar som medförde totalt stopp (100 procent) för blodflödet, som var slingriga eller belägna vid kärlförgreningar uteslöts. Likaså uteslöts patienter med dålig vänsterkammarmfunktion eller som hade pågående hjärtinfarkt. Patientsammansättningen i de sju prövningarna skilde sig inte åt vad avser ålders- och könsfördelning, förekomst av förhöjt blodtryck, förhöjda blodfettvärden eller andel som tidigare haft hjärtinfarkt. Däremot var förekomsten av diabetes högre i de två största försöken (i SIRIUS = 26 procent, i TAXUS IV = 24 procent) än i övriga prövningar.

Eftersom man i publikationerna inte redovisat förekomst av tyst ischemi, stabil och instabil angina pectoris på ett enhetligt sätt är det inte klart hur patientgrupperna varit sammansatta med avseende på symptomförekomst före ingrepp. Den genomsnittliga längden på de förträngningar som behandlades varierade från 9,6 mm (RAVEL) till 15,0 mm (E-SIRIUS). Kärlets genomsnittliga diameter varierade från 2,6 mm (RAVEL) till 3,0 mm (TAXUS I och TAXUS IV).

Till skillnad från vad som är kliniskt brukligt skulle patienterna i de randomiserade prövningarna undersökas med angiografi eller intravaskulärt ultraljud sex till nio månader efter ingreppet. Syftet var att jämföra effekterna av DES och BMS vad beträffar utveckling av restenos. Detta gör det svårt att avgöra om senare ingrepp gjorts till följd av fynd vid dessa undersökningar eller pga att patienten fått tillbaka sina symtom.

Resultaten från det holländska RESEARCH-registret över konsekutiva patienter kan därför antas bättre spegla behovet av ytterligare ingrepp. Resultat för två på varandra följande sexmånadersperioder har redovisats för 958 patienter [22]. Under den första perioden användes BMS och under den påföljande perioden Cypher™-stent rutinemässigt. Av patienterna var 70 procent män, medelåldern var 61 år och 17 procent hade diabetes. Arton procent hade akut hjärtinfarkt och 36 procent instabil angina. I genomsnitt behandlades 1,9 kärlsegment per patient med stent. I DES-gruppen hade en högre andel av patienterna komplicerade förträngningar. Trettiofem procent fick långa stent (≥ 33 mm) jämfört med 10 procent i BMS-gruppen och 36 procent fick smala stent ($\leq 2,5$ mm i diameter) jämfört med 23 procent i BMS-gruppen.

Kardiell mortalitet

Vid uppföljningstidens slut (9 eller 12 månader i de randomiserade prövningarna) hade sammanlagt 0,9 procent av patienterna avlidit. Motsvarande uppgift från registret var 3,8 procent vid 12 månader. Enligt såväl de randomiserade prövningarna som registret förelåg ingen skillnad i överlevnad mellan patienter som fått DES jämfört med dem som fått BMS.

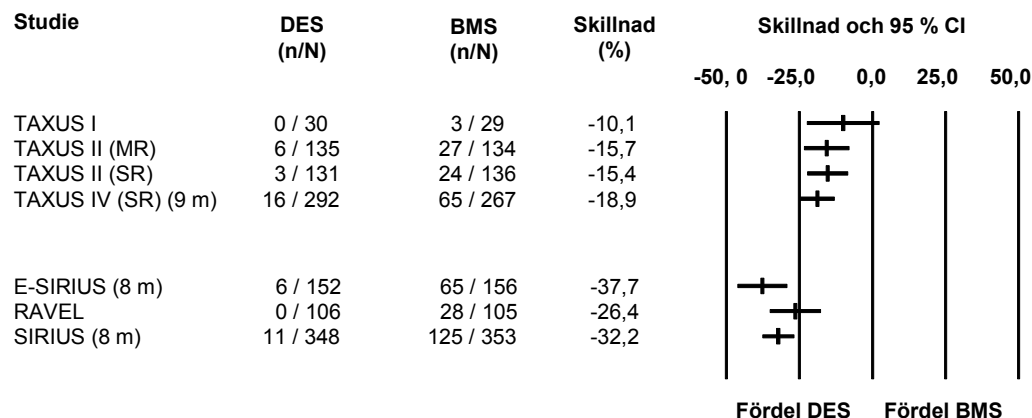
Akut hjärtinfarkt

Under uppföljningstiden (9–12 månader) fick sammanlagt 3,5 procent av patienterna i de randomiserade studierna hjärtinfarkt. Det fanns inget stöd för skillnader i frekvens beroende på om patienten behandlats med DES eller BMS. Motsvarande uppgift från registret var 6,5 procent vid 12 månaders uppföljning. Inte heller här fanns stöd för skillnad mellan DES och BMS.

Binär restenos i stentet

Ett av många mått på restenos är återkomst av en förträngning som inskränker kärlets diameter ≥ 50 procent, ofta benämnt "binär in-stent restenos". Resultaten från RCT visar att förekomsten av binär restenos var påtagligt lägre bland patienter som fått DES jämfört med BMS (Figur 1).

Hos patienter som fått TAXUS™-stent konstaterades binär restenos i 4,3 procent jämfört med 21,0 procent med BMS. Motsvarande uppgifter med Cypher™-stent var 2,8 procent jämfört med 35,5 procent med BMS. Den stora skillnaden i förekomst av restenos mellan BMS-stentarna är värd att uppmärksamma. I prövningarna med Cypher™ användes BX Velocity™ som kontrollstent. Detta stent hade högre förekomst av restenos än vad som rapporterats för andra BMS, där frekvenserna efter sex till sju månader oftast varit 15–20 procent. I flera av TAXUS™-studierna var BMS av märket NIR™, ett stent som likaså i jämförande prövningar visat sämre resultat än andra stent vad beträffar binär restenos [20,21]. BMS i TAXUS IV, EXPRESS II™ har inte jämförts med andra stent.



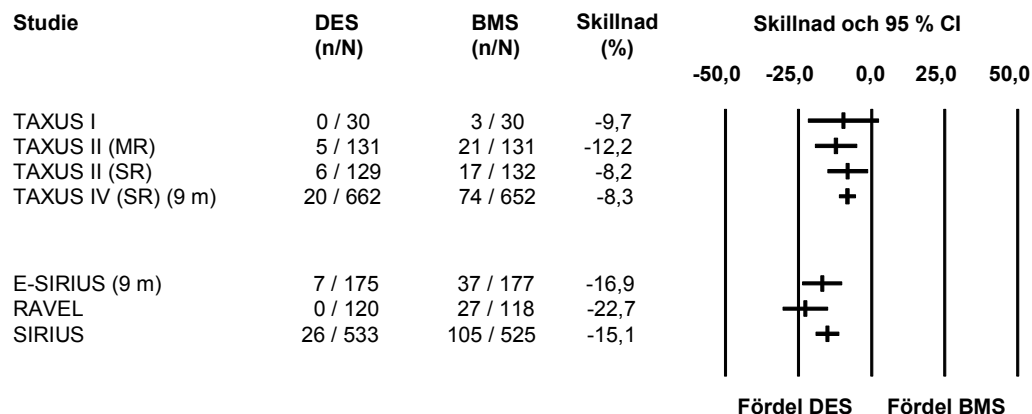
¹⁾ Då linjen för respektive studies konfidensintervall inte korsar den lodräta linjen vid 0,0 är skillnaden statistiskt säkerställd.

Figur 1 Antal patienter med binär restenos (i stentet) av samtliga patienter (n/N) vid sex mån (om inget annat sägs) samt absolut skillnad (procentenheter) mellan DES och BMS och skillnadens 95%-iga konfidensintervall (CI)¹.

Ytterligare ingrepp i den tidigare öppnade förträngningen

Vid uppföljningstidens slut (9 eller 12 månader i de randomiserade prövningarna) hade 3,3 procent av de patienter som fick TAXUS™-stent genomgått ytterligare ingrepp jämfört med 12,2 procent bland de patienter som fick BMS. Motsvarande uppgifter för de patienter som fick Cypher™-stent var 4,0 procent och 20,6 procent (Figur 2). Skillnaden mellan TAXUS™-stent och Cypher™-stent var obetydlig och kan mycket väl bero på skillnader mellan de studerade patientgrupperna.

Eftersom patienterna under uppföljningen undersöktes med angiografi eller intravaskulärt ultraljud är det svårt att entydigt skilja mellan ingrepp som gjorts som följd av fynd vid dessa undersökningar och ingrepp som gjorts därför att patienten fått tillbaka sina symtom. Denna möjlighet ger emellertid RESEARCH-registret eftersom det visar resultat vid rutinmässig användning av Cypher™-stent. Enligt rapporten fick 3,7 procent i Cypher™-gruppen jämfört med 10,9 procent i BMS-gruppen genomgå förnyade ingrepp inom ett år [22]. Resultatet för den grupp patienter som fick Cypher™-stent är således mycket likt det som rapporterats från de randomiserade kliniska prövningarna.



¹⁾ Då linjen för respektive studies konfidensintervall inte korsar den lodräta linjen vid 0,0 är skillnaden statistiskt säkerställd.

Figur 2 Antal patienter (n/N) som inom 12 mån (om inget annat sägs) genomgått minst ett ytterligare ingrepp i den primära förträngningen samt absolut skillnad (procentenheter) mellan DES och BMS och skillnadens 95%-iga konfidensintervall (CI)¹.

Symtom, livskvalitet, läkemedelsanvändning

I rapporterna från randomiserade prövningar och RESEARCH-registret jämfördes DES och BMS med avseende på om patienterna genomgått ytterligare ingrepp pga återkomst av symtom eller ischemi med uppföljning upp till 12 månader. I övrigt saknas jämförelser av effekter på symtom, livskvalitet och användning av läkemedel mot bröstsmärtor.

Subgruppsanalyser

I rapporterna från TAXUS IV (paclitaxel) och SIRIUS (sirolimus) särredovisas resultat för ett antal viktiga delgrupper. Bland dessa märks patienter som hade diabetes, långa förträngningar och förträngningar i smala kärl. Minskningen av behovet av ytterligare ingrepp var – i relativa termer – lika stor oberoende av om patienterna hade diabetes eller inte och oavsett förträngningens längd och diameter [27,37]. Däremot var skillnaden i absoluta termer avsevärt mycket större vid diabetes, långa förträngningar och förträngningar i smala kärl. Av de patienter i SIRIUS som hade diabetes genomgick t ex 8,4 procent i DES-gruppen jämfört med 26,4 procent i BMS-gruppen minst ett förnyat ingrepp [16].

Jämfört med BMS visar redovisningen från RESEARCH-registret mindre behov av ytterligare ingrepp vid stabil och instabil angina, förträngning i ett eller flera kärl, korta förträngningar (<33 mm) och oavsett kärlets diameter. Däremot fann man inte minskningar med Cypher™-stent för kvinnor, vid diabetes, för patienter som fått stent vid kärlförgreningar eller för patienter som fått långa stent (≥33 mm).

Komplikationer och biverkningar

Varje kombination av stent-polymer-läkemedel är unik. De läkemedel som används hämmar celltillväxten. De används vid transplantationer och cancerbehandling i betydligt högre koncentrationer än vad som uppnås med DES. Det saknas ännu klinisk dokumentation om möjliga långtidskomplikationer vid DES.

En risk efter PCI är blodpropps bildning i det behandlade kärlet, vilket oftast inträffar inom några veckor efter kärilvidgningen, så kallade akuta och subakuta trombosor. En akut eller subakut trombos leder till att ett öppet kranskärl på kort tid stänger sig vilket innebär risk för akut hjärtinfarkt och död. Risken för akut eller subakut trombos var, vid såväl DES som BMS, mindre än 1 procent i samtliga RCT. Från registret

redovisas 0,4 procent subakuta trombosor vid Cypher™-stent och 1,6 procent vid BMS [22]. Som jämförelse kan nämnas att man i en RCT som jämförde BMS med bypassoperation för patienter med förträngning i flera kärl fann att 2,8 procent drabbades av subakut trombos [34].

Betydelsen av stentarnas konstruktion och möjliga effekter av de polymerer som används för att binda och styra frisättningen av läkemedlet över tiden är föremål för stort forskningsintresse [25,38,39]. Man har vid uppföljande undersökningar bl a funnit att en högre andel av DES, jämfört med BMS, inte suttit fast i kärlväggen över hela sin yta (LSM – Late Stent Malapposition). En genomgång av 881 patienter som fått BMS visade att LSM förekom hos cirka 5 procent av patienterna [17]. Efter tre års uppföljning fanns ingen skillnad i allvarliga kardiella händelser mellan de som fått LSM respektive de som inte fått LSM (1,9 procent respektive 1,8 procent). I RAVEL-studien fann man, vid uppföljning efter sex månader, LSM vid 10/48 av Cypher™-stentarna (21 procent) jämfört med 2/47 vid BMS (4 procent) [35]. Förekomsten av LSM har också rapporterats från SIRIUS (9 procent med Cypher™-stent och 0 procent med BMS) men inga negativa händelser registrerades under de första 18 månaderna [23]. Bland 91 patienter som fått Cypher™-stent och undersökts med intravaskulärt ultraljud efter 6 eller 12 månader konstaterades LSM hos 13 patienter (14 procent) [5]. Tolv månader senare genomgick dessa patienter förnyat intravaskulärt ultraljud. Man kunde då konstatera att ingen av de 13 patienterna fått ockluderande trombos eller restenos samt att storleken på LSM-ytan var oförändrad. Den kliniska betydelsen av LSM är således oklar. Något övertygande stöd för ökad risk för lokala trombosor har man hittills inte kunnat finna [5].

År 2003 publicerade FDA (U.S. Food and Drug Administration) information om att man fått >290 rapporter om subakuta trombosor (av vilka 60 lett till döden) och 50 rapporter om möjliga överkänslighetsreaktioner i samband med Cypher™-stent [10]. Det saknas uppgifter för att beräkna hur vanliga dessa händelser relativt sett är och om de skiljer sig från motsvarande risker vid användande av BMS.

Det kan noteras att andelen subakuta stenttrombosor (0,6 procent) med Cypher™-stent inte skiljer sig från BX Velocity™-stent bland de 1 748 patienter som ingick i RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS och C-SIRIUS [24]. Av redovisningen från RESEARCH-registret framgår att två patienter (0,4 procent) som behandlats med DES jämfört med sju patienter (1,6 procent) som behandlats med BMS fick genomgå ytterligare ingrepp pga subakut stenttrombos [22].

Kostnad och kostnadseffektivitet

Eftersom man inte har visat effekter på överlevnad eller risk för hjärtinfarkt och effekterna på symtom eller livskvalitet inte är ordentligt undersökta är det inte meningsfullt att försöka uppskatta kostnadseffektivitet. Det finns alltså stort behov av studier som förutom jämförelser av förekomsten av negativa händelser även beaktar möjliga positiva effekter på symtom och livskvalitet. Sådana analyser bör baseras på undersökningar där man inte gjort kontrollangiografi under uppföljningstiden eftersom detta kan generera ingrepp som kanske inte är kliniskt motiverade.

Kostnaden för ett läkemedelsavgivande stent är cirka tre gånger högre än för motsvarande stent utan läkemedel. För en överslagsberäkning av merkostnader vid en total övergång till läkemedelsavgivande stent har ett genomsnitt av de av företagen uppgivna listpriserna⁴ använts. Den beräknade merkostnaden för DES blir då cirka 11 000. Med 2003 års antal PCI som utgångspunkt skulle 13 000 patienter behandlas med i genomsnitt 1,5 DES. Merkostnaden för detta blir cirka 220 miljoner kronor per år. En del av denna kostnad uppvägs dock av ett minskat behov av att göra ytterligare ingrepp pga restenos.

Det är svårt att precisera storleken på denna minskning. Resultaten från de båda största randomiserade prövningarna skiljer sig t ex avsevärt. I TAXUS IV, med uppföljning till nio månader, var andelen patienter som genomgick ytterligare ingrepp 8,3 procent lägre i DES-gruppen (3,0 procent jämfört med 11,3 procent i BMS-gruppen). Motsvarande uppgift från SIRIUS, med uppföljning till 12 månader, var 15,1 procent (4,9 procent respektive 20,0 procent). Från RESEARCH-registret redovisas, med uppföljning till 12 månader, en skillnad på 7,2 procent (3,7 procent i DES-gruppen jämfört med 10,9 procent i BMS-gruppen). Mellan DES-grupperna var skillnaden således liten medan den var avsevärd mellan BMS-grupperna.

Kalkylen nedan bygger på antagande om att 4 procent av de patienter som får DES och 10 procent av de som får BMS behöver genomgå ytterligare ingrepp inom ett år efter det primära ingreppet. Beträffande

⁴ Listpriser enligt Boston Scientific: Express™-stent (BMS) 6 700 kronor och TAXUS™ (DES) 16 700 kronor [28].
Listpriser enligt Cordis: BX Velocity™ (BMS) 6 500 kronor och Cypher™ (DES) 19 300 kronor [18].

DES bygger antagandet på de samstämmiga resultaten från de randomiserade prövningar där DES jämförts med BMS och från RESEARCH registret. Beträffande BMS används resultatet från en metaanalys av studier som jämfört BMS med ballongvidgning [3] och resultatet för BMS enligt RESEARCH-registret. Minskningen – 6 procentenheter – innebär att 17 patienter måste behandlas med DES för att ett ytterligare ingrepp ska kunna undvikas.

Merkostnaden för att använda DES beräknas bli 17 000 kronor per patient om 1,5 stent används per ingrepp. Av de ytterligare ingrepp som görs efter BMS antas 80 procent avse förnyad PCI och 20 procent bypassoperation. Kostnaden för förnyad PCI antas bli 50 000 kronor och för bypassoperation 120 000 kronor. Detta ger en genomsnittskostnad på 64 000 kronor per förnyat ingrepp. Besparingen till följd av att 780 ingrepp kan undvikas (6 procent av 13 000) blir då cirka 50 miljoner kronor. Detta innebär en kostnad på 8 miljoner för varje procentenhets minskning av frekvensen förnyade ingrepp. Om denna besparing subtraheras från de 220 miljoner per år som övergången från BMS till DES beräknas kosta, blir merkostnaden för DES cirka 170 miljoner kronor. Detta motsvarar en kostnad per förnyat ingrepp på 218 000 kronor.

Om besparingen för undvikta ingrepp helt ska täcka merkostnaden för DES krävs att behovet av förnyade ingrepp skulle vara 25 procentenheter lägre än om patienten behandlats med BMS. Det kan finnas patientgrupper där minskningen av risken för ytterligare ingrepp är i denna storleksordning. Hittills saknas dock stöd för att så är fallet.

Sjukvårdens struktur och organisation

Övergång till läkemedelsavgivande stent (DES) påverkar inte sjukvårdens struktur eller organisation. Användande av DES kan frigöra vissa personella resurser genom att antalet ingrepp pga in-stent restenos minskar.

Etiska aspekter

Ett etiskt övervägande är om det är rimligt att generellt använda en metod som visserligen minskar behovet av att göra förnyade ingrepp men inte påverkar risken för allvarliga händelser i form av hjärtinfarkt eller död, då kostnaden uppgår till cirka 218 000 kronor.

Pågående forskning

Forskning pågår om att använda andra material än rostfritt stål i stentarna, modifiera deras uppbyggnad, använda andra polymerer och pröva andra läkemedel. I utvecklingsperspektiven ingår förhoppningar om att man ska kunna utveckla ett stent som "smälter bort" när det gjort sin tjänst.

Flera jämförande kliniska prövningar av DES och BMS pågår, bl a av patienter med diabetes. Vidare pågår jämförelser mellan olika DES. Efter hand inväntas också långtidsdata från de i denna översikt ingående kliniska prövningarna samt från flera register som startats för att följa de kliniska resultaten. En jämförande prövning mellan ett DES och ett BMS, där den senare visat restenosförekomst av cirka 10 procent (BESTENT™) pågår. Två jämförande studier mellan DES och CABG hos patienter med diabetes och förträngningar på flera ställen i kranskärlen med fem års uppföljningstid är under utarbetande (FREEDOM och CARDia) och en studie (ARTS II) kommer att jämföra resultaten av DES med historiska data för CABG från ARTS I-studien. Vidare pågår jämförelser mellan brachyterapi och DES som behandling vid redan uppkommen in-stent restenos. Eftersom utvecklingsarbete äger rum parallellt och inom så många områden är det sannolikt att ytterligare stora förändringar kommer att ske inom en snar framtid.

Sökväg

Vi utgick från en tidigare översikt avseende tiden fram till februari 2003 [13]. Då kunde 12 randomiserade kliniska prövningar identifieras. Resultat hade publicerats från två av dessa. Översikten har genom sökning i PubMed uppdaterats fram till den 25 februari 2004. Under denna period har resultat från åtta jämförelser mellan DES och BMS publicerats. Sju av dessa grundar sig på randomiserade kliniska prövningar. Rapporterna har granskats med avseende på relevans och kvalitet. Därvid uteslöts en randomiserad klinisk prövning (ASPECT) pga att man i denna inte använde någon polymer [31].

Sakkunniga

Lars Grip, docent, verksamhetschef Kardiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/S, Göteborg.
Bengt Brorsson, docent, SBU, Stockholm.

Granskare

Per Tornvall, docent, överläkare, Kardiologiska kliniken, Karolinska Institutet, Stockholm.

Följande producenter har givits möjlighet att kommentera manus:

Boston Scientific Nordic AB
Johnson & Johnson

Referenser

1. Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part I. *Circulation* 2002;106(21):2734-40.
2. Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part II. *Circulation* 2002;106(22):2859-66.
3. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138(10):777-86.
4. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108(7):788-94.
5. Degertekin M, Serruys PW, Tanabe K, Lee CH, Sousa JE, Colombo A et al. Long-term follow-up of incomplete stent apposition in patients who received sirolimus-eluting stent for de novo coronary lesions: an intravascular ultrasound analysis. *Circulation* 2003;108:2747-50.
6. Doucet S, Malekianpour M, Theroux P, Bilodeau L, Cote G, de Guise P et al. Randomized trial comparing intravenous nitroglycerin and heparin for treatment of unstable angina secondary to restenosis after coronary artery angioplasty. *Circulation* 2000;101(9):955-61.
7. Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998;98(18):1875-80.
8. Elezi S, Kastrati A, Wehinger A, Walter H, Schuhlen H, Hadamitzky M et al. Clinical and angiographic outcome after stent placement for chronic coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1998;82(6):803-6, A9.
9. Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet* 2003;361(9353):247-9.
10. FDA Public Health Web Notification*: Information for Physicians on Sub-acute Thromboses (SAT) and Hypersensitivity Reactions with Use of the Cordis CYPHER™ Coronary Stent. In; 2003: Federal Drug Administration; 2003. www.fda.gov/cdrh/safety/cypher.html October 31.
11. Fischman DL, Savage MP, Goldberg S. Coronary stent placement in patients with de-novo and restenotic native coronary artery lesions. *Coron Artery Dis* 1994;5(7):571-4.
12. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellesfeld L, Gerckens U et al. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003;107(1):38-42.
13. Hill R, Bagust A, Bakhai A, Dickson R, Dundar Y, Haycox A et al. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* [in preparation] 2003.
14. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000;21(21):1739-49.
15. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(8):1293-304.
16. Holmes DR Jr., Leon MB, Moses JW, Popma JJ, Cutlip D, Fitzgerald PJ et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004;109(5):634-40.
17. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Kim YH, Lee SW, Song JM et al. Incidence, mechanism, predictors, and long-term prognosis of late stent malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation* 2004;109(7):881-6.
18. Karlsson C. Johnson & Johnson, Sollentuna. Listpris för BX Velocity™ och Cypher™ stent enligt telefonsamtal 22 januari 2004.
19. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schomig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol* 1999;83(12):1617-22.
20. Kastrati A, Dirschinger J, Boekstegers P, Elezi S, Schuhlen H, Pache J et al. Influence of stent design on 1-year outcome after coronary stent placement: a randomized comparison of five stent types in 1,147 unselected patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50(3):290-7.
21. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Ulm K, Schuhlen H et al. Restenosis after coronary placement of various stent types. *Am J Cardiol* 2001;87(1):34-9.
22. Lemos PA, Serruys PW, van Domburg RT, Saia F, Arampatzis CA, Hoyer A et al. Unrestricted utilization of sirolimus-eluting stents compared with conventional bare stent implantation in the "real world": the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *Circulation* 2004;109(2):190-5.
23. Leon MB, Abizaid A, Moses JW. Subgroup analysis from the Cypher clinical trials. In: *The Cypher Stent: A New Gold Standard in the Treatment of Coronary Artery Disease*. New York, NY: Cardiovascular Research Foundation; 2003:54-7.

24. Leon MB, Moses JW. Are Cypher stents associated with increased thrombosis? Perspectives from available data. In: TCT, editor.; 2003; 2003. (www.tctmd.com/journal-synopses/one.html?synopsis_id=3504).
25. Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Takagi T, Chieffo A, Moshiri S et al. First clinical experience with a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome. *Circulation* 2002;105(16):1883-6.
26. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346(23):1773-80.
27. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349(14):1315-23.
28. Nilsson L. Boston Scientific Nordic AB, Helsingborg. Listpris för Express™ och Taxus™ stent enligt telefonsamtal 21 januari 2004.
29. Nilsson T. Svenska coronarplastikregistret (SCAAR) 2003 (Muntligt meddelande).
30. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, Mioka S, Ueno K, Yokoi H et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(3):616-23.
31. Park SJ, Shim WH, Ho DS, Raizner AE, Park SW, Hong MK et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis. *N Engl J Med* 2003;348(16):1537-45.
32. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E et al. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362(9390):1093-9.
33. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331(8):489-95.
34. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schonberger JP et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344(15):1117-24.
35. Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, Abizaid A, Sousa JE, Colombo A et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RANdomized study with the sirolimus-eluting VELOCITY balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) trial. *Circulation* 2002;106(7):798-803.
36. Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part II. *Circulation* 2003;107(18):2383-9.
37. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Tift Mann J et al. A polymer-based, Paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-31.
38. Virmani R, Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Montorfano M, Farb A et al. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 2002;106(21):2649-51.
39. Virmani R, Kolodgie FD, Farb A, Lafont A. Drug eluting stents: are human and animal studies comparable? *Heart* 2003;89(2):133-8.