

Sammanfattning och slutsatser

Slutsatser

- ▶ Läkemedelsavgivande stentar förebygger att en tidigare förträngning återkommer utan att öka risken för komplikationer vid såväl stabil som instabil kranskärlssjukdom. Detta gäller i jämförelse med stent bestående av metallnät (utan läkemedel).
- ▶ Det kan finnas skillnader i såväl effekt som risker mellan olika läkemedelsavgivande stentar:
 - Everolimusavgivande stentar ger upphov till färre stenttromboser än sirolimusavgivande stentar och färre hjärtinfarkter och stenttromboser än paclitaxelavgivande stentar.
 - I jämförande studier mellan everolimusavgivande stentar och biolimusavgivande stentar eller andra generationens zotarolimusavgivande stentar, verkar emellertid stentarna inte skilja sig åt vare sig när det gäller säkerhet eller effekt.

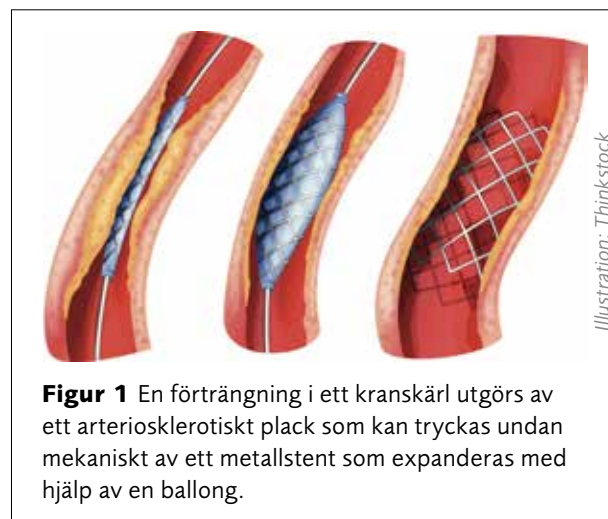
Läkemedelsavgivande stentar

Ischemisk hjärtsjukdom innebär att hjärtats kransartärer drabbas av förträngningar orsakade av ateroskleros (åderförfattning). Perkutan koronar intervention är ett samlingsbegrepp för flera olika typer av ingrepp mot dessa förträngningar. Patienten är vaken och ingreppet utförs efter lokalanestesi med en kateter som förs in via en artär i armen eller i ljumsken. Att enbart vidga förträngningarna med en ballongkateter var under 1980-talet och tidigt 1990-tal den allmänt utbredda behandlingsmetoden. Två nackdelar med denna metod är dels risken för akut avstängning av kärlet efter behandling, dels risken för att en förträngning i kärlet återkommer på den plats som redan tidigare har behandlats, så kallad restenos. Det senare sker i cirka 30 procent av fallen efter ballongvidgning. Risken för restenos minskade till cirka hälften efter introduktionen av så kallade stentar under 1990-talet.

Dessa stentar består av metallnät som expanderas av en ballong på insidan av blodkärlet vid platsen för förträngningen i kranskärlet (Figur 1). Vanliga stentar minskar kärlets återfjädring efter ballongvidgning, men kan däremot leda till en ökad nybildning av glattmuskelceller inuti stentet första månaderna efter ingreppet. För att komma tillrätta med detta och för att försöka minska risken för restenos ytterligare utvecklades stentar som avsöndrar tillväxthämmande läkemedel.

Frågor

- Vilka effekter har läkemedelsavgivande stentar (i jämförelse med stentar bestående av metallnät, utan läkemedel), vid behandling av patienter med förträngningar i hjärtats kransartärer, på risken för död, hjärtinfarkt, restenos, stenttrombos och livskvalitet?
- Finns det någon skillnad i effektivitet och säkerhet mellan olika typer av läkemedelsavgivande stentar?
- Vilka biverkningar och risker medför behandling med läkemedelsavgivande stentar?
- Vad kostar behandlingen? Är den kostnadseffektiv?



Figur 1 En förträngning i ett kranskärl utgörs av ett arteriosklerotiskt plack som kan tryckas undan mekaniskt av ett metallstent som expanderas med hjälp av en ballong.

Resultat

Följande bilagor finns på www.sbu.se/201406:

- Evidensgraderade resultat: se Bilaga 1a.
- Metaanalyser avseende oddskvot och riskkvot: se Bilaga 1b.
- Beräkningar av riskskillnad: se Bilaga 1c.

Sammanfattning av metaanalyserna

Tabell A visar resultaten av de metaanalyser som ingår i rapporten. För vissa jämförelser kunde inga studier identifieras med tillräckligt hög kvalitet. Jämförelserna avser de olika läkemedelsavgivande stentarna avseende död, hjärtinfarkt, restenos samt stenttrombos.

Ekonomiska aspekter

Förväntad kostnad för behandlingen korrigerat för nya ingrepp på grund av restenos beräknas vara cirka 65 000 kronor. Kostnaden per stent har under senare år minskat betydligt. Skillnaden i kostnad per behandlad patient med läkemedelsavgivande stent jämfört med icke läkemedelsavgivande stent har också minskat. Beroende av frekvensen restenos enligt Cochrane*, respektive Svenska Coronar Angiografi- och Angioplastik Registret (SCAAR)** kan den förväntade sammanlagda behandlingskosten beräknas vara cirka 2 000 kronor lägre för läkemedelsavgivande stentar än för icke läkemedelsavgivande stentar (Cochrane-data) respektive cirka 2 000 kronor högre för läkemedelsavgivande stentar än för icke läkeme-

delsavgivande stentar (SCAAR-data). Valet av stent kan därmed anses vara en medicinsk snarare än en ekonomisk fråga.

Referenser

* Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD004587.

** Svenska Coronar Angiografi- och Angioplastik Registret (SCAAR). Årsrapporter. [webbsida]. Uppsala Clinical Research Center (UCR). [besökt 2014-02-11]. Tillgänglig via: <http://www.ucr.uu.se/scaar/index.php/arsrapporter>

Projektgrupp

Sakkunniga

Lars Grip, professor, Sahlgrenska akademien
vid Göteborgs universitet
Rikard Linder, med dr, överläkare Danderyds Sjukhus

SBU

Sofia Tranæus, projektledare; Anna Attergren
Granath, projektadm; Laura Lintamo, utredare;
Lars-Åke Marké, hälsoekonom; Anna Mattsson,
utredare; Anders Norlund, bitr projektledare,
hälsoekonom; Karin Rydin, projektledare 2011

Granskare

David Erlinge, professor, överläkare,
Skånes universitetssjukhus
Per Tornvall, docent, överläkare, Södersjukhuset

Tabell A Resultat av metaanalyser.

	Sirolimus- avgivande stent (SES)	Paclitaxel- avgivande stent (PES)	Zotarolimus- avgivande stent (1:a generationen) (ZES 1)	Zotarolimus- avgivande stent (2:a generationen) (ZES 2)	Everolimus- avgivande stent (EES)	Biolimus- avgivande stent (BES)
SES		Restenos SES lägre risk än PES	Restenos SES lägre risk än ZES 1	Inga studier	Stenttrombos EES lägre risk än SES	Ej signifikant skillnad
PES			Restenos ZES 1 lägre risk än PES	Inga studier	Hjärtinfarkt EES lägre risk än PES Restenos EES lägre risk än PES Stenttrombos EES lägre risk än PES	Inga studier
ZES 1				Inga studier	Inga studier	Inga studier
ZES 2					Ej signifikant skillnad	Inga studier
EES						Ej signifikant skillnad
BES						

Problembeskrivning

Förträngningar i hjärtats kranskärl behandlas ofta med ballongvidgning, även kallad perkutan koronar intervention, PCI. Ingreppet, som sker under vaket tillstånd, utförs efter lokalbedövning genom att en ballongkateter förs in genom en pulsåder i lumsken eller armen till platsen för förträngningen i kranskärl. Genom expansion av ballongen vidgas kärlet och blod kan åter passera som det ska. Det föreligger dock en risk för senare återförträngning av kärlet på samma plats som behandlats, så kallad restenos. För att förhindra återfjädring av kärlet efter ballongutvidgningen används ofta ett metallnät för att förstärka kärlväggen, så kallat stent, som expanderas av ballongen. En nackdel med vanliga stentar, så kallade bare metal stents (BMS), är att de kan leda till en ökad nybildning av glattmuskelceller inuti stentet de första månaderna efter ingreppet. För att förhindra denna nybildning av celler, men även för att minska risken för restenos, används numera stentar som av- söndrar tillväxthämmande läkemedel (drug eluting stents, DES) (Faktaruta 1).

Faktaruta 1 Olika stentar.

BMS – bare metal stent (stent bestående av metallnät)

DES – drug eluting stent (läkemedelsavgivande stent)

SES – sirolimus eluting (avgivande) stent

PES – paclitaxel eluting stent

ZES – zotarolimus eluting stent

EES – everolimus eluting stent

BES – biolimus eluting stent. Har även en nedbrytbar polymer som bär läkemedlet.

Den tillväxthämmande effekten kan dock leda till att stentet inte bäddas in i ny vävnad på insidan av blodkärlsväggen, mot blodet, vilket kan leda till en ökad risk för blodproppsbildning på stentet, så kallad stenttrombos.

Mot bakgrund av den ökade blodproppsrisk efter stent-implantation i allmänhet, och efter implantation av läkemedelsstentar i synnerhet, är antitrombotisk behandling i samband med och efter PCI-ingrepp med stent av stor betydelse. I efterförloppet till ett PCI-ingrepp med stent består den blodproppsförebyggande behandlingen av så kallad dub-

bel trombocythämmande läkemedelsbehandling med kombination av acetylsalicylsyra (ASA) och en så kallad P2Y₁₂-antagonist (clopidogrel, prasugrel eller ticagrelor). Allt vanligare blir även kombinationer med oral antikoagulation, där clopidogrel, warfarin med eller utan ASA, har studerats i ett randomiserat förfarande (WOEST). Efter PCI-ingrepp med DES rekommenderas dubbel trombocythämmande behandling under minst ett år, medan man rekommenderar dubbel trombocythämmande behandling under minst en månad vid PCI med BMS. Det bör dock påpekas att dessa behandlingstider är teoretiskt grundade, utan klart stöd i randomiserade studier. Om indikationen för PCI-ingreppet är hjärtinfarkt, vilket gäller för omkring 70 procent av de svenska patienter som får en stent inopererad, fortsätter man med den dubbla trombocythämmande behandlingen under minst ett år, oavsett typ av stent.

Rädslan för trombotiska komplikationer har medfört en restriktiv användning av DES i samband med PCI vid akut-ST-höjningshjärtinfarkt (STEMI), då man vet att dessa patienter har en ökad benägenhet att bilda blodproppar de första veckorna efter hjärtinfarkten.

Man har inte lyckats visa att användning av stentar minskar risken för död eller hjärtinfarkt jämfört med enbart ballongvidgning [1]. Beträffande DES, som började användas år 2002, visade en tidig analys från SBU Alert år 2004 inte heller någon skillnad i död eller hjärtinfarkt mellan BMS och DES [2]. Samma rapport visade dock att DES signifikant minskade risken för restenos jämfört med BMS.

DES-stentarna var initialt efter introduktionen väldigt dyra men trots detta ökade användningen av dem så kraftigt att vid slutet av 2005 användes DES vid cirka 65 procent av alla stentingrepp i Sverige [3]. Under 2006 presenterades poolade data från ett flertal randomiserade studier vilka indikerade att DES jämfört med BMS kunde vara förenade med ökad frekvens av både sena dödsfall (mer än ett år efter stentimplantation) och akuta Q-vågs-hjärtinfarkter [4]. Dessa fynd tycktes också bekräftade av data från det svenska SCAAR-registret [5]. Dessa rapporter ledde till en generell motreaktion varvid användandet av DES dramatiskt minskade. I början av 2007 användes DES vid endast 15 procent av alla PCI-ingrepp i Sverige [6].

Sedan dess har noggranna uppföljningar av randomiserade studier på något längre sikt utförts utan att man har kunnat påvisa någon signifikant ökad risk för död eller hjärtinfarkt associerat med läkemedels-

avgivande stentar, och följaktligen har användningen av DES ökat igen. År 2013 var 92 procent av alla stentar som användes i Sverige DES, men variation mellan sjukhusen förekommer dock. Priset på DES har under denna tid reducerats kraftigt vilket gör att den ungefärliga skillnaden mellan BMS och DES nu endast är omkring 2 500 kronor.

Initialt fanns två olika DES tillgängliga, Cypher, som utsöndrar sirolimus, och Taxus, som utsöndrar paclitaxel. Sedan dessa kom ut på marknaden har det skett en kontinuerlig utveckling av såväl stentplattformarna (själva metallstentet) samt de polymerer vilka klär stentarna och som lagrar och utsöndrar de tillväxthämmande läkemedlen. Samtidigt har man prövat nya läkemedel med avsikten att bibehålla den restenoshämmande effekten, men även att minska risken för inflammation och trombotiska komplikationer. Senare generationer av DES har generellt sett en mer biokompatibel polymer som bär läkemedlet på stentet. Denna kategori av DES som för närvarande används i Sverige är Xience och Promus vilka utsöndrar everolimus, Resolute som utsöndrar zotarolimus, samt Biomatrix och Nobori som utsöndrar biolimus. De två sistnämnda stentarna har en helt nedbrytbar polymer av mjölksyraderivat, vilket kan innebära en teoretisk fördel med endast en metallyta kvarstående efter nedbrytningsprocessen. Även Orsiro och Promus Synergy, som är nya DES-stentar och som utsöndrar sirolimus respektive everolimus har denna typ av polymer, men då kliniska studier saknas för dessa stentar ingår dessa inte i denna rapport. För att kunna särskilja de olika läkemedelsavgivande stentarna (DES) i denna rapport delas de in i två generationer (Faktaruta 2).

Faktaruta 2 Två generationer stentar.

1:a generationens DES

(data publicerade före år 2010)

- Cypher (sirolimus)
- Taxus (paclitaxel)
- Endeavor (zotarolimus)

2:a generationens DES

(data publicerade från år 2010)

- Xience (everolimus)
- Promus (everolimus)
- Resolute (zotarolimus)
- Biomatrix (biolimus)
- Nobori (biolimus)

Avgränsningar

Det finns klarlagt att stenoserelaterade egenskaper såsom små kärl, långa lesioner, bifurkationsstenoser, ostialt belägna lesioner och kroniska totala ocklusioner ökar risken för restenos. Patientrelaterade egenskaper såsom diabetes mellitus, tidigare restenos och kronisk njursjukdom medför också en ökad risk för restenos. Dock saknas i många fall acceptabel vetenskaplig evidens för nyttan av DES jämfört med BMS i flera av dessa situationer. Denna rapport har inte för avsikt att ge information om nyttan av DES i olika subtyper av patienter och lesioner. Då det inte är tillräckligt studerat om äldre patienter har samma nytta av DES som yngre, om det är skillnad i effekt mellan män och kvinnor, eller om njursjuka har lika stor nytta av DES som patienter med diabetes mellitus, kommer inte heller detta att tas upp i rapporten.

Syfte

Syftet med denna rapport är att göra en uppdatering av kunskapsläget beträffande läkemedelsstentar i allmänhet, och mer specifikt att belysa effekterna av läkemedelsstentar i samband med akut hjärtinfarkt, samt att utvärdera eventuella skillnader mellan olika läkemedelsstentar. Områden där inte tillräckligt vetenskapligt stöd föreligger samt framtida utvecklingspotential för metoden diskuteras också.

Frageställningar och inklusionskriterier

- Vilka effekter har läkemedelsavgivande stentar (DES) i jämförelse med stentar bestående av metallnät, men utan läkemedel (BMS), vid behandling av patienter med förträngningar i hjärtats kransartärer på risken för död (all död), hjärtinfarkt, restenos, stenttrombos och livskvalitet?
- Finns det någon skillnad i effektivitet och säkerhet mellan olika typer av läkemedelsavgivande stentar?
- Vilka biverkningar och risker medför behandling med läkemedelsavgivande stentar?
- Vad kostar behandlingen? Är den kostnadseffektiv?

För att en studie ska inkluderas för bedömning krävs att:

- De patienter som ingår i studien har kranskärlsjukdom. Studier där de patienter som ingår dessutom har haft STEMI har även studerats särskilt.
- Studien är en randomiserad kontrollerad studie eller en systematisk översikt med metaanalys på randomiserade kontrollerade studier.

- De läkemedelsavgivande stentar som studerats är stentar som avger läkemedlen paclitaxel, sirolimus, everolimus, zotarolimus eller biolimus.
- Studien har jämfört läkemedelsavgivande stentar (DES) med en så kallad bare metal stent (BMS) eller en annan typ av läkemedelsavgivande stent.

Målgrupp

Populationen som studerats i denna utvärdering är patienter som på grund av stabil eller instabil kranskärslsjukdom genomgår PCI-ingrepp med stent.

PCI-begreppet innefattar även tryck- och ultraljudsundersökningar av kranskärlen. Om man räknar bort dessa och koncentrerar sig på själva behandlingarna utfördes det 19 580 PCI-ingrepp under år 2013 på ovan nämnda indikationer i Sverige, och av dessa har cirka 88 procent av patienterna fått en eller flera stentar.

Relation till andra metoder

Vid utbredd kranskärslsjukdom med förträngningar i flera kärl kan kranskärlskirurgi (bypassoperation, CABG) vara ett alternativ för att leda blod förbi förträngningar i hjärtats kranskärl. Det finns för- och nackdelar med både CABG och PCI, och fördelningen dem emellan varierar mellan olika center.

Det pågår flera stora studier som jämför CABG och PCI vid förträngningar i hjärtats samtliga stora kranskärl, så kallad trekärslsjukdom, och vid förträngning i vänster huvudstam, som är det absolut viktigaste kranskärl. Vid restenos i stentet och förträngningar i små kärl har en metod kallad drug eluting balloon (DEB) nyligen börjat kvalificera sig som en alternativ behandlingsmetod. Vid denna metod avges den tillväxthämmande substansen i kärlväggen via uppblåsning av en läkemedelsklädd ballong. Den potentiella fördelen med denna nya princip är att man slipper lämna kvar metall i kranskärl. Det finns i nuläget endast en begränsad mängd vetenskapliga publikationer vilket än så länge hindrar generell spridning av denna metod.

Det finns även stentar som i sin helhet bryts ner med tiden, så kallade "scaffolds", och en första modell bestående av ett mjölksyraderivat, har börjat användas i Sverige. Den kliniska nyttan av dessa nya stentar i relation till DES återstår att bevisa. Teoretiska fördelar med dessa nedbrytbara stentar är förbättrad endotelcellsfunction i kranskärl, förbättrad vasomotion, minskad grad av angina pectoris och möjligtvis en ökad chans till regression av åderförfattning i kärlet

samt mindre risk för att göra en eventuell framtida bypassoperation besvärlig eller omöjlig. Pågående och kommande studier får utvisa huruvida dessa "scaffolds" är att föredra framför DES.

Patientnytta

Effekt

En systematisk översikt, tre publicerade metaanalyser och 41 randomiserade kontrollerade studier har inkluderats i denna utvärdering. Samtliga inkluderade randomiserade kontrollerade studier är enkelblindade och bedöms ha medelhög studiekvalitet. Däremot finns skillnader i power (statistisk styrka) beroende på studiestorlek. Dessa studier ligger till grund för slutsatserna om effekterna av läkemedelsavgivande stentar och har sammanfattats i Tabell 1 och 2.

Det primära syftet med DES jämfört med BMS är att minska risken för restenos. För att utvärdera förekomst av restenos krävs emellertid undersökning med kranskärlsröntgen vilket inte, och framför allt inte i senare års studier, alltid är utfört på alla patienter. Som effektmått har därför valts "utfört nytt revaskulariserande ingrepp i det kärl som behandlats med PCI" (target vessel revascularization, TVR) eller något snävare "nytt revaskulariserande ingrepp riktat mot den förträngning som ursprungligen behandlats" (target lesion revascularisation, TLR). Detta effektmått anses vara det kliniskt mest relevanta med hänsyn till restenosproblematiken, men kan trots detta både över- och undervärdera förekomsten av kliniskt betydelsefull restenos.

Blodproppsbildning inuti ett stent inne i kärlet (stenttrombos) är en komplikation och en risk efter genomfört PCI-ingrepp. Död och hjärtinfarkt kan orsakas av såväl restenos som stenttrombos och redovisas nedan som komplikationer efter utförd PCI. Beroende på svårigheterna att fastställa om en stenttrombos faktiskt har inträffat rör man sig i litteraturen med tre olika definitioner [7]:

1. *Definitiv stenttrombos*: angiografiskt verifierad tromb i kranskärl samt minst en av följande: symtom på akut ischemi; EKG-tecken till akut ischemi eller förhöjning av hjärtskadmärkörer
2. *Trolig stenttrombos*: död utan annan förklaring inom 30 dagar från stentning. Hjärtinfarkt i den stentade regionen i hjärtat utan annan förklaring
3. *Möjlig stenttrombos*: död utan annan förklaring bortom 30 dagar från stentning.

I den aktuella rapporten inkluderas endast definitiv och trolig stenttrombos.

Systematiska översikter

År 2010 publicerade Cochrane Collaboration en extensiv genomgång av nyttan och risken med läkemedelsavgivande stentar [8]. Översikten inkluderade 47 randomiserade studier. Resultaten bekräftar nyttan av läkemedelsavgivande stentar mot återförträngning. Man kunde på basen av de inkluderade studierna dock inte se någon effekt på död, hjärtinfarkt eller stenttrombos. Vidare kunde man i en analys av fyra studier som enbart inkluderat patienter med diabetes se att resultaten i dessa studier var desamma som i analysen av alla studier. Detsamma gällde även analys av de fem studier som specifikt studerat effekterna vid behandling av långa stenoser, stenoser i små kärl eller komplexa lesioner.

Viktiga kliniska frågeställningar som inte togs upp i översikten var vilken effekt läkemedelsavgivande stentar har på patienter som behandlas med PCI för STEMI samt om det finns skillnader mellan olika DES, framför allt huruvida de senare generationerna av läkemedelsavgivande stentar medför någon fördel för behandlade patienter jämfört med den första generationens läkemedelsavgivande stentar. Det saknas också kostnadsanalyser med stentpriser och vårdkostnader relevanta för aktuella svenska förhållanden.

Publicerade metaanalyser av DES vs BMS vid STEMI

Bedömning av effekterna av DES hos patienter som behandlats med primär PCI för akut hjärtinfarkt baseras på tre metaanalyser [9–11].

I den första metaanalysen analyserades poolade data på patientnivå från elva studier, inkluderande totalt 6 298 patienter (3 980 som fått DES, respektive 2 318 som fått BMS) och med en medeluppföljningstid av 3,3 år [10]. Endast första generationens DES ingick i dessa studier. Resultaten visade att risken för TVR minskade statistiskt signifikant från 20,1 till 12,7 procent. Totalt sågs ingen skillnad i förekomst av död, hjärtinfarkt eller stenttrombos mellan DES och BMS, men förekomsten av sena stenttromboser (mer än ett år efter PCI) hade ökat efter DES jämfört med efter BMS.

De två senare metaanalyserna, baserade på 22 studier, med totalt 12 453 patienter, respektive 28 studier med totalt 14 740 patienter, visar liknande resultat [9,11]. Dessa studier var poolade på studienivå och inte med individuella patientdata och inkluderade även studier med låg kvalitet. Den

första av dessa analyser rapporterade huvudsakligen ettårsdata medan den andra hade en medeluppföljningstid på 2,2 år. Dessa metaanalyser inkluderade studier med även andra generationens DES, vilket möjliggjorde för nätverksanalyser i syfte att jämföra olika DES mot såväl varandra som mot BMS. Båda metaanalyserna visade att sirolimus-, paclitaxel- och everolimusavgivande DES minskade risken för TVR jämfört med BMS. Det sågs dock ingen minskning i TVR för zotarolimusavgivande DES (1:a generationens) jämfört med BMS. Båda metaanalyserna visade även att sirolimusavgivande DES minskade TVR mer än paclitaxelavgivande DES. Den andra av dessa metaanalyser visade även att everolimusavgivande DES var överlägset paclitaxelavgivande DES, avseende TVR.

I båda metaanalyserna sågs vidare att everolimusavgivande DES inte är förknippade med ökad risk för sena stenttromboser jämfört med BMS, snarare tvärtom. Vidare sågs att everolimus- och sirolimusavgivande stentar tycktes minska risken för stenttrombos jämfört med såväl BMS, som med paclitaxelavgivande DES. I övrigt visade dessa senare metaanalyser något olika resultat där den första visade att såväl everolimus- som sirolimusavgivande stentar tycks minska risken för såväl död som hjärtinfarkt, medan den andra analysen inte visade några sådana skillnader.

Randomiserade kontrollerade studier av olika DES jämförda med varandra

I SBU:s metaanalyser – jämförelser mellan olika typer av läkemedelsavgivande stentar – har utfallen beräknats som oddskvoter (engelska odds ratio, OR) och riskkvoter (engelska risk ratio, RR) (Bilaga 1b). Riskskillnad (engelska risk difference, RD) redovisas i Bilaga 1c. För mer information om metaanalys som analysmetod, se kapitel 9 i SBU:s handbok [12].

Sammantaget har studierna som ingår i metaanalyserna svagheter i form av bristande blindning (detection bias) och i många fall selekterade patientgrupper (selection bias). Detta medför att resultaten bör tolkas med viss försiktighet. Man bör även vara vaksam på multiplicitetsproblem (risk för masssignifikans) på grund av att en mängd olika jämförelser och utfallsmått har studerats.

Jämförelse mellan sirolimus (SES)- och paclitaxel (PES)-avgivande stentar

Data från nio studier med 4 142 patienter behandlade med SES och 4 127 patienter behandlade med PES visar att TVR verkar förekomma mer sällan efter behandling med SES jämfört med PES.

Jämförelse mellan sirolimus (SES)- och everolimus (EES)-avgivande stentar

Data från nio studier med 5 698 patienter behandlade med SES och 6 605 patienter behandlade med EES visar att stenttrombos verkar förekomma mer sällan efter behandling med EES jämfört med SES.

Jämförelse mellan sirolimus (SES)- och första generationens zotarolimus (1:a gen ZES)-avgivande stentar

Data från fyra studier med 6 508 patienter behandlade med SES och 6 709 patienter behandlade med 1:a generationens ZES visar att TVR verkar förekomma mer sällan efter SES jämfört med 1:a generationens ZES.

Jämförelse mellan paclitaxel (PES)- och everolimus (EES)-avgivande stentar

Data från fem studier med 2 665 patienter behandlade med PES och 4 342 patienter behandlade med EES visar att TVR, hjärtinfarkt och stenttrombos verkar förekomma mer sällan efter EES jämfört med PES.

Jämförelse mellan paclitaxel (PES)- och första generationens zotarolimus (1:a gen ZES)-avgivande stentar

Data från två studier med 1 602 patienter behandlade med PES och 1 605 patienter behandlade med 1:a generationens ZES visar att TVR verkar förekomma mer sällan efter 1:a generationens ZES jämfört med PES.

Tabell 1 Sammanfattning av SBU:s metaanalyser (oddskvoter med konfidensintervall, random effect model).

Jämförda stentar	All död	Hjärtinfarkt	TVR	Stenttrombos
PES vs SES 17 studier [13–29]	PES 145/5 523 SES 130/5 544 OR 1,13 (0,89–1,45) I ² =0%	PES 251/5 523 SES 223/5 544 OR 1,14 (0,94–1,37) I ² =0%	PES 284/4 127 SES 176/4 142 OR 1,62 (1,15–2,30) I ² =62%	PES 98/4 937 SES 78/4 975 OR 1,22 (0,88–1,70) I ² =33%
EES vs SES 9 studier [30–38]	EES 215/6 605 SES 238/5 698 OR 0,82 (0,62–1,07) I ² =36%	EES 135/6 605 SES 142/5 698 OR 0,87 (0,68–1,11) I ² =0%	EES 371/6 605 SES 382/5 698 OR 0,90 (0,77–1,04) I ² =0%	EES 43/6 605 SES 57/5 698 OR 0,65 (0,43–0,97) I ² =0% p=0,04
EES vs PES 5 studier [39–43]	EES 133/4 342 PES 91/2 665 OR 0,87 (0,66–1,14) I ² =0%	EES 127/4 342 PES 147/2 665 OR 0,55 (0,43–0,70) I ² =0% p<0,00001	EES 242/4 342 PES 218/2 665 OR 0,64 (0,44–0,94) I ² =62%	EES 26/4 342 PES 57/2 665 OR 0,33 (0,18–0,60) I ² =24% p=0,0003
BES vs SES 2 studier [44,45]	BES 32/1 419 SES 27/1 367 OR 1,16 (0,69–1,95) I ² =0%	BES 27/1 419 SES 14/1 367 OR 1,77 (0,92–3,40) I ² =0%	BES 57/1 419 SES 44/1 367 OR 1,23 (0,75–2,0) I ² =10%	BES 10/1 419 SES 4/1 367 OR 2,53 (0,79–8,10) I ² =N/A
BES vs EES 2 studier [46,47]	BES 68/3 412 EES 50/2 530 OR 1,11 (0,67–1,62) I ² =0%	BES 104/3 412 EES 73/2 530 OR 1,09 (0,80–1,48) I ² =0%	BES 172/3412 EES 127/2 530 OR 1,11 (0,87–1,41) I ² =0%	BES 18/3 412 EES 10/2 530 OR 1,28 (0,30–5,51) I ² =46%
1:a gen. ZES vs SES 5 studier [27,48–51]	ZES 309/7 048 SES 294/6 843 OR 0,94 (0,69–1,30) I ² =55%	ZES 285/7 048 SES 318/6 843 OR 0,87 (0,68–1,11) I ² =33%	ZES 565/6 709 SES 416/6 508 OR 1,50 (1,09–2,06) I ² =68%	ZES 152/7 048 SES 166/6 843 OR 0,90 (0,72–1,13) I ² =0%
1:a gen. ZES vs PES 2 studier [27,52]	ZES 78/1 605 PES 75/1 602 OR 0,99 (0,61–1,60) I ² =22%	ZES 66/1 605 PES 105/1 602 OR 0,58 (0,34–1,01) I ² =63%	ZES 138/1 605 PES 175/1 602 OR 0,76 (0,60–0,97) I ² =0% p=0,03	Endast en studie med data för stenttrombos
2:a gen. ZES vs EES 2 studier [53,54]	ZES 33/1 814 EES 45/1 818 OR 0,75 (0,41–1,37) I ² =39%	ZES 183/1 814 EES 185/1 818 OR 0,99 (0,80–1,23) I ² =0%	ZES 78/1 814 EES 73/1 818 OR 1,08 (0,78–1,49) I ² =0%	ZES 24/1 814 EES 16/1 818 OR 1,37 (0,46–4,10) I ² =62%

BES = Biolimus eluting biodegradable stent; **BMS** = Bare metal stent; **DES** = Drug eluting stent; **EES** = Everolimus eluting stent; **I²** = Cochrane Chi-två-test (mått på studiernas heterogenitet: låg heterogenitet = 0,25; måttlig heterogenitet = 0,50; hög heterogenitet = 0,75); **OR** = Oddsquot (Odds ratio); **PES** = Paclitaxel eluting stent; **SES** = Sirolimus eluting stent; **TVR** = Target vessel revascularisation; **ZES** = Zotarolimus eluting stent

Övriga jämförelser visar inga statistiskt signifikanta skillnader mellan jämförda stentar och utfall.

Sammanställningarna av metaanalyserna (Tabell 1 och 2) visar att det verkar finnas skillnader mellan olika slags stentar med avseende på främst TVR och stenttrombos. Utfallet av test för heterogenitet, här angivet som I^2 (även benämnt Cochranes Chi-två-test), anger emellertid i flera fall I^2 -värden högre än 50 procent. Över denna nivå för heterogenitet bör resultat av metaanalys tolkas med försiktighet på grund av de inkluderade studiernas bristande samstämmighet. I tabellen nedan anges med skuggade fält jämförelser med mindre än 50 procents heterogenitet samt med uppgift om oddskvot (OR) och signifikansnivå för effekt.

Livskvalitet

Livskvalitetsdata finns redovisade från en studie där 545 patienter behandlades med DES och 281 behandlades med BMS. Efter sex månader sågs högre livskvalitet efter DES jämfört med efter BMS, men efter 18 månader kvarstod inte längre någon skillnad [55].

Evidensgraderade resultat

De evidensgraderade resultaten är redovisade i Bilaga 1a. Evidensgraderingen gäller säkerheten i punkt-estimat, inte klinisk relevans för en beslutssituation (non-inferiority eller överlägsenhet).

Ekonomiska aspekter

Förändringar över tid

Antal PCI-behandlingar med insatta stentar har under tioårsperioden 2002 till 2013 ökat från cirka 12 000 till nära 22 000 årligen (Figur 1). BMS-stentar dominerade helt vid tidsperiodens början men över tid har DES-stentar kommit till att dominera användningen.

Kostnaderna för både DES och BMS varierar något mellan olika landsting i Sverige, beroende på olika förutsättningar vid upphandling. År 2013 uppskattades kostnaden i de flesta landstingen vara cirka 3 500, respektive 1 000 kronor för DES- och BMS-stentarna. Kostnaderna per stent har minskat över tid sedan de första BMS- och DES-stentet började användas. Kostnaden för de cirka 13 300 stentar som användes i Sverige år 2002 var cirka 78 miljoner kronor och kostnaden för de 25 800 som användes 2013 beräknades till cirka 91 miljoner kronor (Figur 2). I den följande kostnadsanalysen ingår endast de direkta sjukvårdskostnaderna och inkluderar därför inte arbetstidsbortfall eller resekostnader för patienten.

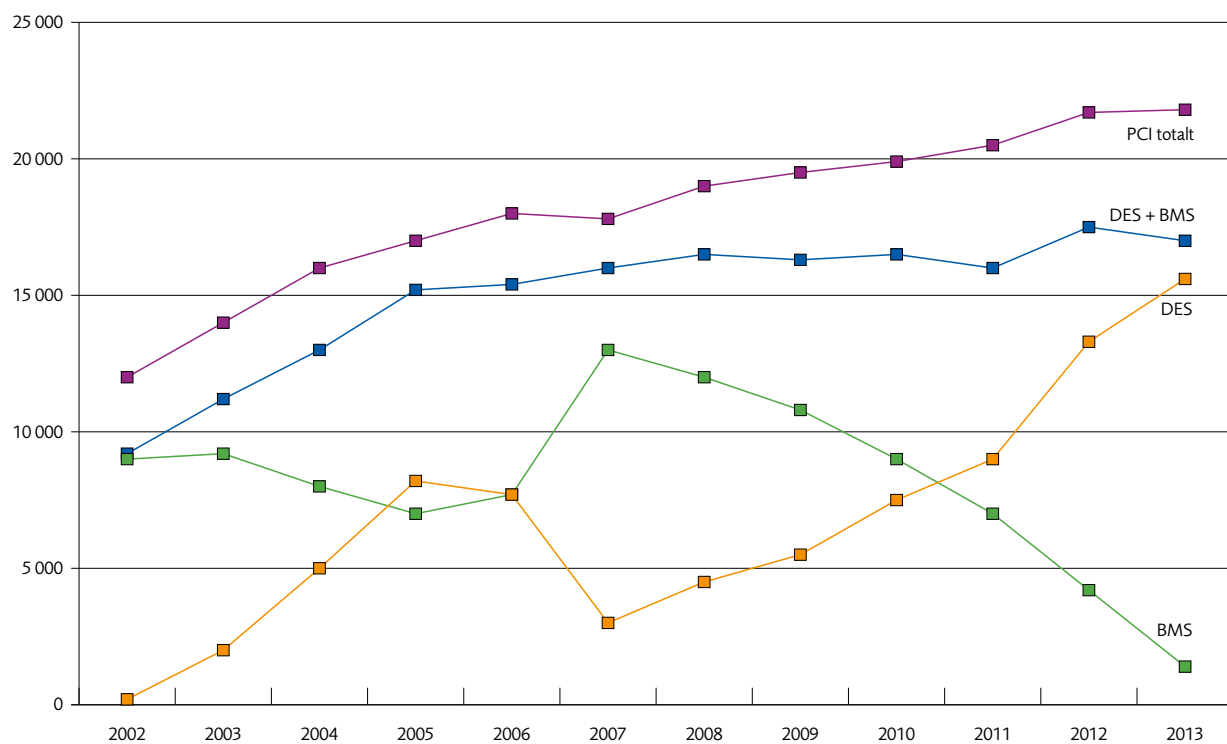
Kostnadsanalys

Introduktionen av stentar i svensk sjukvård medförde en halvering av restenosfrekvensen vid PCI-behandling (ballongvidgning av hjärtats kranskärl) som tidigare var cirka 30 procent. En övergång från BMS- till DES-stentar minskade frekvensen av restenos ytterligare, men till ett högre pris per stent.

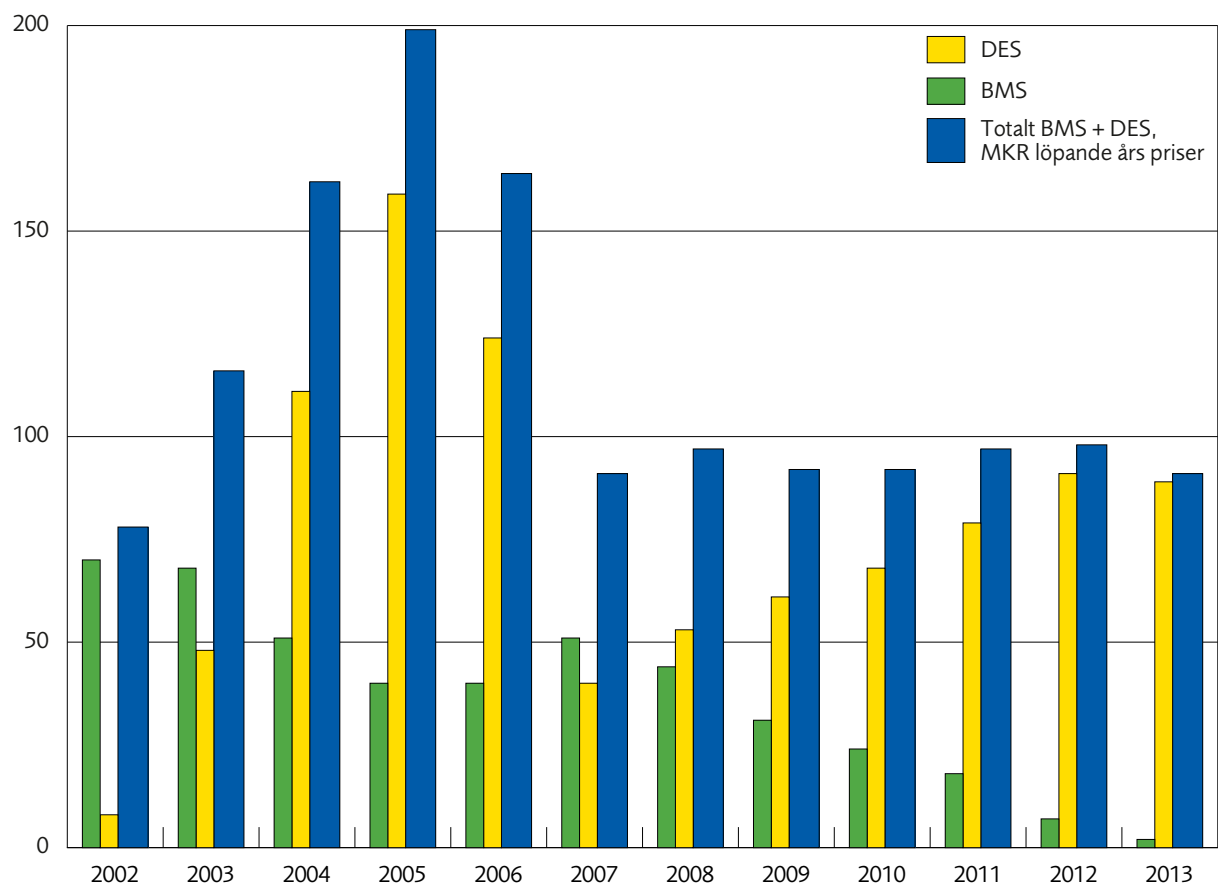
Tabell 2 Sammanfattning av SBU:s metaanalyser.

	SES	PES	ZES (1:a gen)	ZES (2:a gen)	EES	BES
SES		TVR SES lägre risk än PES	TVR SES lägre risk än ZES (1:a gen)	Inga studier	Stenttrombos EES lägre risk än SES	Ej signifikant
PES			TVR ZES (1:a gen) lägre risk än PES	Inga studier	Hjärtinfarkt EES lägre risk än PES TVR EES lägre risk än PES Stenttrombos EES lägre risk än PES	Inga studier
ZES (1:a gen)				Inga studier	Inga studier	Inga studier
ZES (2:a gen)					Ej signifikant	Inga studier
EES						Ej signifikant
BES						

BES = Biolimus eluting biodegradable stent; **BMS** = Bare metal stent; **DES** = Drug eluting stent; **EES** = Everolimus eluting stent; **I^2** = Cochranes Chi-två-test (mått på studiernas heterogenitet: låg heterogenitet = 0,25; måttlig heterogenitet = 0,50; hög heterogenitet = 0,75); **OR** = Oddskvot (Odds ratio); **PES** = Paclitaxel eluting stent; **SES** = Sirolimus eluting stent; **TVR** = Target vessel revascularisation; **ZES** = Zotarolimus eluting stent



Figur 1 Antal PCI-behandlingar totalt, med stent och uppdelat på BMS- respektive DES-stent, 2002–2013.



Figur 2 Totalkostnaden per år (i miljoner kronor) för de stentar som användes under åren 2002–2013.

Metod

Det saknas empiriska hälsoekonomiska studier för svenska förhållanden med relevanta aktuella priser för stentar. SBU Alert har därför genomfört en kostnadsberäkning för jämförelse mellan DES- och BMS-stentar, som tillägg till PCI-behandling, varvid rapportens slutsats från medicinskt perspektiv beaktats, dvs att den främsta skillnaden mellan DES- och BMS-stentar avser frekvensen för restenos.

För kostnadsberäkningarna tillämpas restenosfrekvens baserad på randomiserade studier (Cochrane-rapport) respektive data från det svenska SCAAR-registret. Data angående antal stentar per PCI-ingrepp har också hämtats från SCAAR-registret.

Kostnader

Kostnader för år 2013 avseende PCI-behandling har inhämtats från olika landstings kardiologkliniker (Källa: Sveriges Kommuner och Landstings KPP-databas). Ersättningen, eller priset, för PCI inklusive åtgärd och två vård dagar är cirka 61 000 kronor, beräknat enligt DRG (diagnosrelaterade grupper)-principen, dvs ytterlighetsfall med långa vårdtider är frånräknade den genomsnittliga ersättningen. Kostnaden för ett DES- respektive ett BMS-stent har minskat från år 2012 och beräknas för år 2013 till 3 500 kronor respektive 1 000 kronor (Källa: Västra Götaland regionen 2013, Lars Grip) och ingår i ersättningen för PCI, vilket innebär att kostnaden för stentarna utgör en mindre andel av totalkostnaden. För att undvika dubbelräkning reduceras ersättningen 61 000 kronor med 2 000 kronor, vilket förväntas motsvara en genomsnittlig kostnad för ett stent, dvs i kalkylen antas att ersättningen uppgår till 59 000 kronor, till vilket belopp sedan adderas kostnaden för stent.

Ej beaktade kostnader

Läkemedelskostnader (för dubbel trombocythämmande läkemedelsbehandling, ASA + P2Y₁₂ receptorhämmare) ingår inte i beräkningarna eftersom de kan anses vara av marginell betydelse då patentet för det vanligaste läkemedlet har utgått vilket medfört

en kraftig prissänkning. Dessutom är den i Sverige dominerande indikationen för PCI-behandling hjärtinfarkt, vilket innebär ett års behandling med P2Y₁₂-receptorhämmare vid de flesta av landets sjukhus, även om det råder vissa praxisskillnader beträffande behandlingstidens längd med dubbel trombocythämning efter PCI. Det saknas emellertid vetenskapliga underlag som motiverar olika behandlingstider. Behandlingstidens längd har därför inte heller beaktats i beräkningarna.

Resultat

Baserat på uppgifter från Cochrane-översikten av Greenhalgh och medarbetare [8] respektive SCAAR-registret [6] avseende dels frekvens för restenos och dels antal stentar per behandlad patient, kan följande kostnader beräknas per förväntad behandlingsepisod med BMS-, respektive DES-stentar vid PCI-behandling (Tabell 3).

Sammanfattning

Kostnaden per stent har under senare år minskat betydligt. Skillnaden i kostnad per PCI-behandlad patient med DES-stent jämfört med BMS-stent har också minskat. Beroende på frekvensen av restenos enligt Cochrane-översikten, respektive SCAAR-registret, kan den förväntade sammanlagda behandlingskosten beräknas vara cirka 2 000 kronor lägre för DES än för BMS (Cochrane-data), respektive cirka 2 000 kronor högre för DES än för BMS (SCAAR-data) (Tabell 3).

Valet av stent kan därmed anses vara en medicinsk snarare än en ekonomisk fråga.

Sjukvårdens struktur och organisation

PCI-ingrepp sker i ren miljö på laboratorium med röntgenutrustning anpassad för bildåtergivning av hjärtat och dess kranskärl. Dessa enheter kan vara organiserade som en del av en hjärtmedicinsk enhet eller som del av en bild- och funktions(röntgen)-enhet. Före och framför allt efter PCI-ingreppen vårdas patienterna på hjärtmedicinsk enhet. Vårdtiden

Tabell 3 Restenos enligt Cochrane-översikt [8] respektive SCAAR-registret.

Stent-typ	Källa	Restenos-frekvens	Stentar per patient (SCAAR)	Beräkningar	Förväntad kostnad
BMS	Cochrane-översikt [8]	0,182	1,5	$59\,000 + (1,5 \cdot 1\,000) + (0,182 \cdot 59\,000)$	71 738 SEK
	SCAAR-registret	0,074		$59\,000 + (1,5 \cdot 1\,000) + (0,074 \cdot 59\,000)$	64 866 SEK
DES (SES/PES)	Cochrane-översikt [8]	0,076	1,6	$59\,000 + (1,6 \cdot 3\,500) + (0,076 \cdot 59\,000)$	69 082 SEK
	SCAAR-registret	0,039		$59\,000 + (1,6 \cdot 3\,500) + (0,039 \cdot 59\,000)$	66 901 SEK

kan vara allt från några timmar med hemgång samma dag (för patienter med stabil kärlkramp och okomplicerade ingrepp) till ett par dagar (för patienter med ostabil kärlkramp eller med akut hjärtinfarkt) och längre om komplikationer tillstöter.

PCI-ingrepp utförs på alla universitets- och regionsjukhus och på en stor del av landets länssjukhus, tillsammans 30 enheter i landet. För närvarande utförs cirka 70 procent av alla ingrepp på patienter med STEMI, icke-ST-höjningshjärtinfarkt (NSTEMI) eller instabil kärlkramp, patienter som alltså läggs in via ambulans eller akutintag. Efterkontroller sker i öppenvård, på sjukhus eller i primärvården [6].

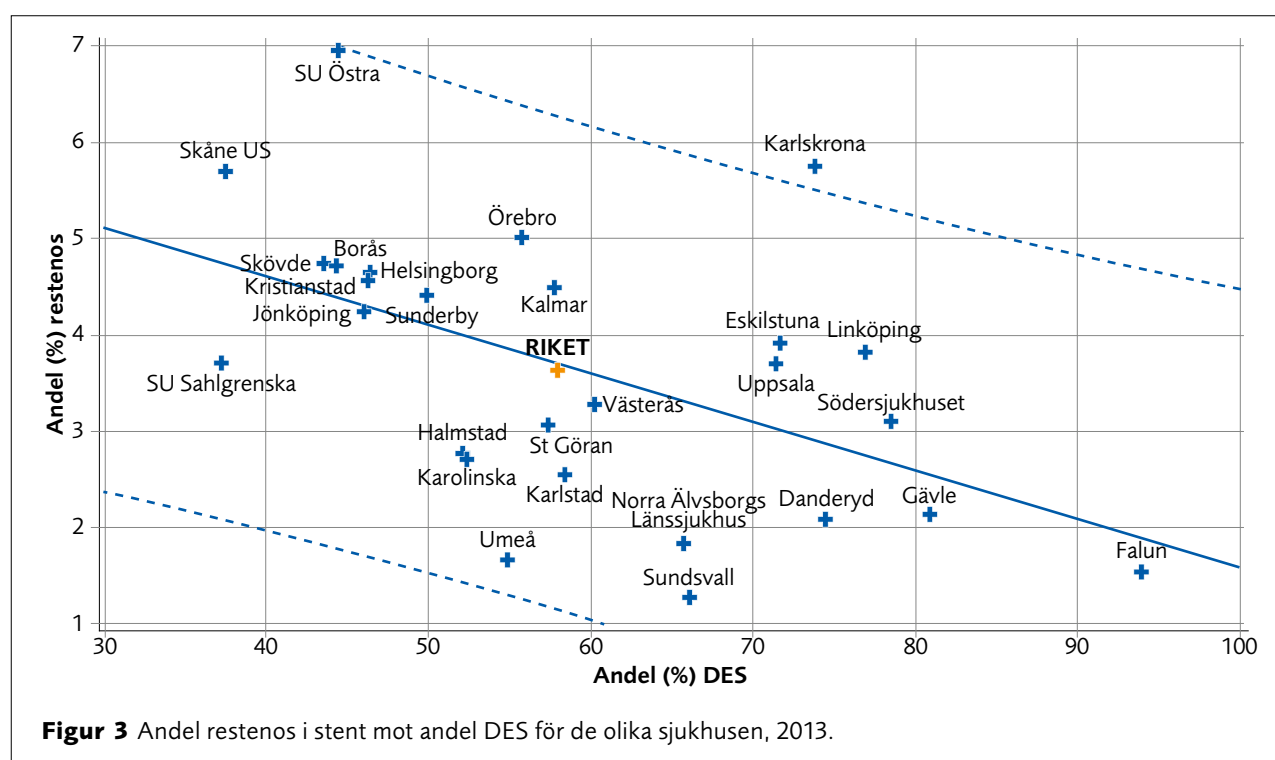
Etiska aspekter

Denna rapport visar att de typer av DES som nu används i Sverige inte är associerade med en ökad risk för stenttrombos eller hjärtinfarkt, åtminstone på fem års sikt. Vad som händer på längre sikt är fortfarande okänt. Patienter som får DES måste dock ges trombocythämmande läkemedel under en längre tid jämfört med de patienter som får BMS. De patienter som har deltagit i de randomiserade studier som ligger till grund för denna SBU-rapport var väsentligt yngre och friskare än den population i Sverige som blir behandlade med PCI och DES. Ju äldre en patient är och ju fler övriga sjukdomar patienten lider av desto större är såväl komplikationsriskerna vid PCI, som blödningsrisken. Det finns alltså en teoretisk möj-

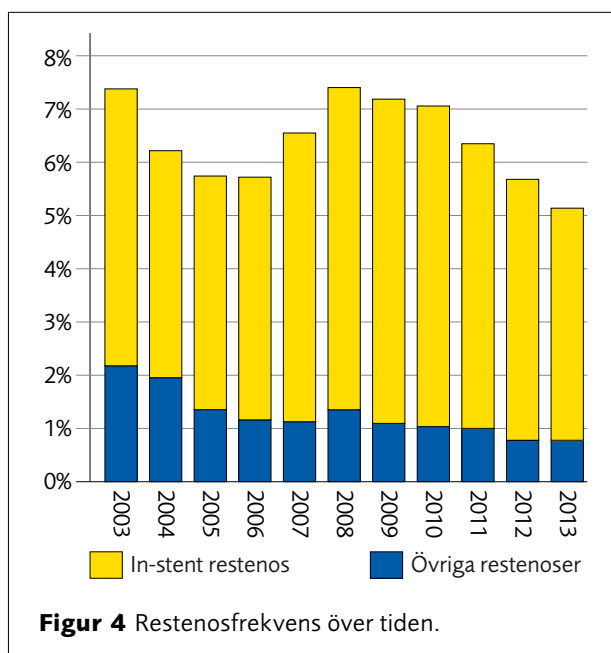
lighet att risk–nyttoförhållandet skulle kunna vara annorlunda för äldre patienter (>80 år), som oftast inte deltar i randomiserade studier, och som blir behandlade med PCI. I 2011 års Swedeheart-rapport fokuseras på äldre patienter och där visas att på kort sikt är blödningsrisken endast lätt ökad jämfört med hos yngre patienter [56]. Om vi inte studerar sköra och sjuka äldre finns det en risk för diskriminering, i forskningsledet. Det enda sättet att undvika problemet är mer välgenomtänkt behandlingsforskning med inriktning på äldre.

Användning av metoden i Sverige

Under 2013 utfördes cirka 21 700 PCI-ingrepp i Sverige varav merparten medförde implantation av en eller flera DES. Av samtliga ingrepp utfördes 22 procent på indikationen STEMI, 45 procent på grund av instabil kranskärlsjukdom samt 25 procent på patienter med stabil kärlkramp [6]. Andelen restenos vid användningen av DES varierar något mellan sjukhusen, mellan en och sju procent (Figur 3). Utfallet är dock inte justerat för patientsammansättning (case-mix). Med undantag för åren 2007 till 2011 finns en trend för lägre frekvens av restenos. Mellan åren 2007 och 2011 skedde en viss ökning i restenosfrekvens i gruppen ”in-stent restenos”, medan huvuddelen av förändringen återfinns i gruppen ”övriga restenos”. Över tid har den totala restenosfrekvensen sjunkit från drygt två procent år 2003 till cirka en procent år 2013 (Figur 4).



Figur 3 Andel restenos i stent mot andel DES för de olika sjukhusen, 2013.



Identifierade kunskapsluckor

Det kan nu anses klarlagt att vid användandet av DES jämfört med BMS minskar risken för restenos utan att risken för hjärtinfarkt eller död ökar, på åtminstone fem års sikt. Detta gäller för såväl stabila elektiva patienter (patienter med planerad vård) som för patienter med akut kranskärlsjukdom, inklusive STEMI. För den första generationens läkemedelsavgivande stentar har man sett en ökad förekomst av sena stenttromboser, men denna risk förefaller inte vara ökad med everolimusavgivande stentar. Den största nyttan av DES är att förvänta vid användning hos patienter med hög risk för restenos. Det finns klarlagt att stenoserrelaterade egenskaper såsom små kärl, långa lesioner, bifurkationsstenoser, ostialt belägna lesioner och kroniska totala ocklusioner ökar risken för restenos och att patientrelaterade egenskaper såsom diabetes mellitus, tidigare restenos samt kronisk njursjukdom också medför en ökad risk för restenos. För patienter med diabetes mellitus har det visats att nyttan med DES avseende restenos och frånvaro av ökade risker gäller enligt ovan men för flera av de nämnda subgrupperna saknas acceptabel vetenskaplig evidens för nytta respektive risker med DES, varpå effekten förblir osäker. Denna rapport ger inte fullständig information om nyttan av DES i alla subtyper av patienter och lesioner. Vidare är det inte tillräckligt studerat om äldre patienter har samma nytta av DES som yngre, om det är skillnad i effekten mellan män och kvinnor eller hur nytta-riskprofilen ser ut hos njursjuka patienter. Optimal duration av trombocythämmande läkemedel med eller utan kombination med koagulationshämmande läkemedel är okänd. Det är även oklart vilken duration och kombination av kombinerad trombocythämning och antikoagulation som är

att föredra. Det är okänt om biologiskt nedbrytbar polymer (t ex biolimusavgivande Biomatrix- och Nobori-stentarna) jämfört med biokompatibel polymer (t ex everolimusavgivande Xience- och Promus-stentarna) medför någon fördel för patienten.

Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

Litteratursökning

Litteratursökning har utförts i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase till och med november 2013. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Bilaga 2. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

Kvalitetsgranskning

Totalt erhöles 1 766 abstrakt vid litteratursökningen. Dessutom identifierades ytterligare ett abstrakt via handsökning. Abstrakten har granskats av två sakkunniga oberoende av varandra. De studier som någon av de sakkunniga bedömde som relevanta för frågeställningarna har granskats i fulltext. Totalt granskades 195 artiklar i fulltext varav 44 stycken slutligen inkluderades i rapporten.

För jämförelsen PES mot SES samt för studier angående patienter med STEMI har projektgruppen granskat studier i två tidigare systematiska översikter med metaanalyser [57,58] och inkluderat de studier som bedömdes uppfylla de inklusions- och kvalitetskriterier som satts upp för denna utvärdering. Dessutom har studier som publicerats efter de två tidigare systematiska översiktens publicering lagts till.

Samtliga hälsoekonomiska studier exkluderades efter fulltextgranskning. Orsaker till att hälsoekonomiska studier i fulltext exkluderats är att modellstudier inte kan ligga till grund för evidensgradering, samt att de i studierna tillämpade priserna inte längre är relevanta för svensk sjukvård.

De i rapporten inkluderade studierna har granskats med hjälp av SBU:s mall för RCT-studier (se Bilaga 2 i SBU:s handbok [12]). Studiernas kvalitet har bedömts utifrån bland annat studiestorlek, randomisering, blindning, bortfall och effektmått. Vid granskning av systematiska översikter har den så kallade AMSTAR-mallen använts (se Bilaga 6 i SBU:s handbok). Studierna har graderats enligt hög, medelhög eller låg studiekvalitet. Studierna som ligger till grund för slutsatserna i denna rapport har sammanfattats i Bilaga 3.

Diskussion

Efter 2004 års SBU-rapport kom debatten gällande DES de närmaste efterföljande åren att domineras av säkerhetsaspekter. Flera rapporter och publikationer visade på en ökad risk för trombos i DES. Långtidsuppföljningar i randomiserade studier på upp till cirka fem år visar dock nu att DES inte ökar risken för hjärtinfarkt eller död jämfört med BMS. Sena stenttromboser är mer frekventa efter implantation av första generationens DES jämfört med efter BMS, men för DES som avger everolimus ses ingen sådan ökad risk. Detta har visats gälla även för patienter som behandlas med PCI för STEMI. Såväl EES, BES som ZES har visat minskad frekvens av sena stenttromboser jämfört med SES och PES. I en nätverksanalys av Palmerini och medarbetare (2013) visades att av alla DES var EES associerat med den lägsta risken för stenttrombos och den var i denna analys till och med lägre än risken för stenttrombos med BMS [11].

Det råder fortfarande osäkerhet vad gäller säkerheten för läkemedelsavgivande stentar över längre tid än fem år, och detta gäller även EES, BES och ZES som av naturliga skäl inte har följts upp så länge ännu. Ojämnheten i uppföljningstid mellan olika DES gör sig gällande även i denna rapport då så lång uppföljningstid som möjligt är att föredra. Av naturliga skäl finns alltså längre uppföljningar publicerade på 1:a jämfört med 2:a generationens DES. Detta kan vara en delförklaring till de något disparata fynden i de två senaste metaanalyserna över DES STEMI [9,11].

Läkemedelsavgivande stentar minskar, i jämförelse med BMS, behovet av förnyad PCI (eller CABG), i denna rapport presenterat som "target vessel revascularization" (TVR). Inga skillnader föreligger däremot vad gäller död eller hjärtinfarkt i de randomiserade studierna. I stora registeranalyser, såsom i det svenska Swedeheart-registret, ses dock en lägre dödlighet för patienter som behandlats med läkemedelsavgivande stentar jämfört med behandling med BMS. I en Swedeheart-publication från 2012, som baserar sig på 94 384 stentimplantationer, är tvåårs-dödligheten tre procent till drygt fem procent beroende på stenttyp [59]. Möjliga förklaringar till skillnaden mellan resultaten av randomiserade studier och registeranalyser är bland annat att en bredare, mindre selekterad population inkluderas i kvalitetsregistren men också att de statistiska modellerna inte helt kan korrigera för verkliga skillnader i bakgrundsvariabler hos de patienter som får läkemedelsavgivande stentar jämfört med de som får vanliga stentar. Det kan inte heller uteslutas att rapporter om sena stenttromboser under åren 2006–2007 har lett till en över tiden mer intensiv antitrombotisk behandling vilket kan ha

påverkat resultaten, med bättre resultat efter senare års stentimplantationer, som alltså domineras av 2:a generationens DES.

Den optimala durationen av dubbel trombocythämning efter stentning är okänd. De flesta studier har använt ett års behandling med kombination av ASA och P2Y₁₂-receptorantagonist. Det finns studier som talar för att en kortare tids behandling med dubbel trombocythämning är att föredra (PRODIGY) men också andra studier som visar att längre tids behandling är att föredra. Allt vanligare blir även kombinationer med oral antikoagulation där clopidogrel, warfarin med eller utan ASA nyligen är studerat i ett randomiserat förfarande (WOEST). Eftersom denna studie inte var tillräckligt stor, samt att kombinationer som används i Sverige inte är testade i studier, råder det brist på vetenskaplig evidens gällande vilken kombination av trombocythämmande (ASA, clopidogrel, prasugrel och ticagrelor) och koagulationshämmande läkemedel (warfarin, dabigatran, rivaroxiban, apixaban och edoxaban) som ger bäst balans mellan risk för stenttrombos och risk för blödning. Detta är således en kunskapslucka som behöver studeras ytterligare.

Utvecklingen av läkemedelsavgivande stentar har de senaste tio åren syftat till att förbättra stentets mekaniska prestanda men har också syftat till att utveckla den hinna, eller polymer, som lagrar läkemedlet på stentet. Tiden för avgivande av läkemedel liksom vilken typ av läkemedel som avges har däremot förändrats mindre under denna period. Denna uppdaterade SBU Alert-rapport visar på klara skillnader mellan olika läkemedelsavgivande stentar vad gäller stenttrombos och TVR. Sirolimusavgivande stentar var de första på marknaden och noterbart är att flera av de som kom därefter (avgivande paclitaxel eller 1:a generationens zotarolimus) har haft sämre effekt och varit behäftade med fler komplikationer i efterförloppet. Detta belyser vikten av att nya produkter prövas mot äldre i välgjorda prospektiva randomiserade studier för att förhindra att sämre produkter etableras på marknaden. Nyligen har ett nytt EES-stent, PROMUS Element, testats mot det befintliga EES-stentet XIENCE V. Den dominerande skillnaden mellan dessa två stentar är varken polymeren eller läkemedlet utan plattformen, dvs själva metallstentet. Det nya stentet har bland annat högre radiell styrka. Den randomiserade jämförande studien PLATINUM av Stone och medarbetare visade inte på några signifikanta skillnader i vare sig effekt eller säkerhet vid ett år [60]. De DES som har en biologiskt nedbrytbar polymer har utvecklats för att försöka göra stentet än mer vävnadsvänligt. En publicerad metaanalys av dessa DES jämfört med DES med biokompatibel

polymer har även visat på bättre säkerhet med minskad frekvens sena stenttromboser för stentet med nedbrytbar polymer jämfört med 1:a generationens SES och PES [61]. Det är dock okänt om DES-stentar med biologiskt nedbrytbar polymer (t ex biolimus-avgivande Biomatrix- och Nobori-stentarna) medför någon fördel för patienten jämfört med 2:a generationens DES stentar med biokompatibel polymer (t ex everolimusavgivande Xience- och Promus-stentarna).

Ett stent som inte passar inom den gängse definitionen av DES eller BMS är titanium-nitride-oxide-coated-bioactive stent (BAS). Detta stent används i begränsad omfattning i Sverige. Det finns studier som visar på god effekt och säkerhet, i paritet med EES, och på bättre säkerhet än PES [62,63]. Ytterligare ett ZES som aldrig nått den svenska marknaden är ZoMAXX-stentet som dock inte visade någon fördel jämfört med PES, utan tvärtom en ökad risk för TVR. Det finns ett flertal nya DES i vilka man testat nya former och plattformar för befintliga läkemedel såsom sirolimus, paclitaxel och everolimus. Då kliniska data saknas för dessa har de inte tagits upp i denna rapport.

I den publicerade registerstudien från det svenska Swedeheart-registret jämfördes resultaten efter PCI med BMS och DES där de senare indelades i grupperna "gamla DES" eller 1: generationens DES och "nya DES" eller 2:a generationens DES [59]. Resultaten visade genomgående att nya generationens DES var behäftat med såväl färre TVR som mindre risk för stenttrombos och död än äldre DES och att skillnaden mot BMS var större för dessa nya DES. Denna jämförelse måste tolkas med försiktighet eftersom det över studiens insamlingstid skedde betydande förändringar i spektret av använda stentar liksom av indikationer för DES och troligen också beträffande kvaliteten på den antitrombotiska efterbehandlingen. Registerstudien tillåter heller inga slutsatser om skillnader mellan olika läkemedelssubstanser och kan inte separera betydelsen av olika läkemedel från den av olika stentplattformar. Vidare lades utfallet av stentar avgivande sirolimus, paclitaxel och 1:a generationens zotarolimus samman inom gruppen äldre DES, vilka alltså uppvisar betydande skillnader i effektivitet och risker i de randomiserade studierna.

Den metaanalys som jämför sirolimusavgivande med everolimusavgivande stentar i denna rapport, och som visar att dessa två stentar i de randomiserade studier som finns har väsentligt lika effekter vad gäller TLR och TVR, men skiljer sig åt vad gäller risken för stenttrombos, är extra intressant. Cypher, som avger sirolimus, dominerade länge marknaden bland 1:a gene-

rationens stentar, och Xience, som avger everolimus, är det mest väldokumenterade läkemedelsavgivande stentet i gruppen för 2:a generationens stent.

Läkemedelsavgivande stentar jämfört med BMS är även studerat på specifika subgrupper av patienter såsom de med kroniska totala ocklusioner samt de med stenoser i vengraft. Det finns nu studier och metaanalyser [64–66] som talar för att DES är effektiva även på dessa särfall men en signal för ökad risk för sena stenttromboser med SES är synligt även på dessa indikationer.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

Referenser

1. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:777-86.
2. SBU Alert. Läkemedelsavgivande stentar i hjärtats kransartärer. Version 1. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004. <http://www.sbu.se>.
3. SWEDEHEART. Årsrapport SWEDEHEART 2009. Nationellt register för hjärtintensivvård, kranskärlsröntgen, PCI, hjärtkirurgi och sekundärprevention (SWEDEHEART); 2010. ISSN: 2000-1843.
4. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115:1440-55; discussion 1455.
5. Lagerqvist B, James SK, Stenestrand U, Lindback J, Nilsson T, Wallentin L, et al. Long-term outcomes with drug-eluting stents versus bare-metal stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356:1009-19.
6. Svenska Coronar Angiografi- och Angioplastik Registret (SCAAR). Årsrapporter. [webbsida]. Uppsala Clinical Research Center (UCR). [besökt 2014-02-11]. Tillgänglig via: <http://www.ucr.uu.se/scaar/index.php/arsrapporter>
7. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115: 2344-51.
8. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD004587.
9. Bangalore S, Toklu B, Amoroso N, Fusaro M, Kumar S, Hannan EL, et al. Bare metal stents, durable polymer drug eluting stents, and biodegradable polymer drug eluting stents

- for coronary artery disease: mixed treatment comparison meta-analysis. *Bmj* 2013;347:f6625.
10. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbæk H, Schlij M, Thuesen L, et al. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials (Structured abstract). In: *Archives of Internal Medicine*; 2012. p 611-621.
 11. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Valgimigli M, et al. Clinical outcomes with drug-eluting and bare-metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:496-504.
 12. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 2 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
 13. Di Lorenzo E, De Luca G, Sauro R, Varricchio A, Capasso M, Lanzillo T, et al. The PASEO (PaclitAxel or Sirolimus-Eluting Stent Versus Bare Metal Stent in Primary Angioplasty) Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:515-23.
 14. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, Pache J, Schuhlen H, von Beckerath N, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353:663-70.
 15. Fukumoto A, Otsuji S, Takiuchi S, Ikushima M, Asano K, Terasoma K, et al. Comparison of real-world clinical outcomes between Cypher- and Taxus-eluting stents: The GARA-GARA study. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics* 2011;26:202-208.
 16. Galloe AM, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Rasmussen K, Hansen PR, et al. Comparison of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in everyday clinical practice: the SORT OUT II randomized trial. *JAMA* 2008;299:409-16.
 17. 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.
 18. Juwana YB, Suryapranata H, Ottervanger JP, De Luca G, van't Hof AW, Dambrink JH, et al. Comparison of rapamycin- and paclitaxel-eluting stents in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:205-9.
 19. Kaiser C, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Bonetti PO, Osswald S, Linka A, et al. Incremental cost-effectiveness of drug-eluting stents compared with a third-generation bare-metal stent in a real-world setting: randomised Basel Stent Kosten Effektivitäts Trial (BASKET). *Lancet* 2005; 366:921-9.
 20. Kim MH, Hong SJ, Cha KS, Park HS, Chae SC, Hur SH, et al. Effect of Paclitaxel-eluting versus sirolimus-eluting stents on coronary restenosis in Korean diabetic patients. *J Interv Cardiol* 2008;21:225-31.
 21. Kim YH, Park SW, Lee SW, Park DW, Yun SC, Lee CW, et al. Sirolimus-eluting stent versus paclitaxel-eluting stent for patients with long coronary artery disease. *Circulation* 2006;114:2148-53.
 22. Lee JH, Kim HS, Lee SW, Park JH, Choi SW, Jeong JO, et al. Prospective randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents for the treatment of acute ST-elevation myocardial infarction: pROSIT trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:25-32.
 23. Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, et al. A randomized comparison of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus: 4-year clinical outcomes of DES-DIABETES (drug-eluting stent in patients with DIABETES mellitus) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:310-6.
 24. Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, Pache J, Dirschinger J, Schomig A, et al. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels. *Eur Heart J* 2006;27: 260-6.
 25. Mehilli J, Kastrati A, Byrne RA, Bruskin O, Iijima R, Schulz S, et al. Paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1760-8.
 26. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:895-904.
 27. Park DW, Kim YH, Yun SC, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, et al. Comparison of zotarolimus-eluting stents with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization: the ZEST (comparison of the efficacy and safety of zotarolimus-eluting stent with sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stent for coronary lesions) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1187-95.
 28. Wessely R, Kastrati A, Mehilli J, Dibra A, Pache J, Schomig A. Randomized trial of rapamycin- and paclitaxel-eluting stents with identical biodegradable polymeric coating and design. *Eur Heart J* 2007;28:2720-5.
 29. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, Juni P, Raber L, Wenaweser P, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005; 353:653-62.
 30. Burzotta F, Trani C, Todaro D, Mariani L, Talarico GP, Tommasino A, et al. Prospective randomized comparison of sirolimus- or everolimus-eluting stent to treat bifurcated lesions by provisional approach. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:327-35.
 31. Byrne RA, Kastrati A, Massberg S, Wiecek A, Laugwitz KL, Hadamitzky M, et al. Biodegradable polymer versus permanent polymer drug-eluting stents and everolimus- versus sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: 3-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1325-31.
 32. Hofma SH, Brouwer J, Velders MA, van't Hof AW, Smits PC, Quere M, et al. Second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction. 1-year results of the randomized XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:381-7.
 33. Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, Tilsted HH, Maeng M, Hansen KN, et al. 2-year patient-related versus stent-related outcomes: the SORT OUT IV (Scandinavian Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome IV) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1140-7.

34. Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in large coronary arteries. *N Engl J Med*. 2010;363:2310-9.
35. Kim WJ, Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Lee JY, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting stent versus sirolimus-eluting stent implantation for de novo coronary artery disease in patients with diabetes mellitus (ESSENCE-DIABETES): results from the ESSENCE-DIABETES trial. *Circulation* 2011;124:886-92.
36. Kimura T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Igarashi K, Kadota K, et al. Comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents: 1-year outcomes from the Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting Versus Everolimus-eluting stent Trial (RESET). *Circulation* 2012;126:1225-36.
37. Park KW, Chae IH, Lim DS, Han KR, Yang HM, Lee HY, et al. Everolimus-eluting versus sirolimus-eluting stents in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the EXCELLENT (Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1844-54.
38. Velders MA, Boden H, van der Hoeven BL, Liem SS, Atary JZ, van der Wall EE, et al. Long-term outcome of second-generation everolimus-eluting stents and Endeavor zotarolimus-eluting stents in a prospective registry of ST-elevation myocardial infarction patients. *EuroIntervention* 2013;8:1199-206.
39. Applegate RJ, Yaqub M, Hermiller JB, Sood P, Yu S, Doostzadeh J, et al. Long-Term (Three-Year) Safety and Efficacy of Everolimus-Eluting Stents Compared to Paclitaxel-Eluting Stents (from the SPIRIT III Trial). *Am J Cardiol* 2011;107:833-40.
40. Grube E, Chevalier B, Guagliumi G, Smits PC, Stuteville M, Dorange C, et al. The SPIRIT V diabetic study: a randomized clinical evaluation of the XIENCE V everolimus-eluting stent vs the TAXUS Liberté paclitaxel-eluting stent in diabetic patients with de novo coronary artery lesions. *Am Heart J* 2012;163:867-875 e1.
41. Ribichini F, Romano M, Rosiello R, La Vecchia L, Cabianca E, Caramanno G, et al. A Clinical and Angiographic Study of the XIENCE V Everolimus-Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: The EXECUTIVE Trial (EXECutive RCT: Evaluating XIENCE V in a Multi Vessel Disease). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1012-22.
42. Smits PC, Kedhi E, Royaards KJ, Joesoef KS, Wassing J, Rademaker-Havinga TA, et al. 2-year follow-up of a randomized controlled trial of everolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice. COMPARE (Comparison of the everolimus eluting XIENCE-V stent with the paclitaxel eluting TAXUS LIBERTE stent in all-comers: a randomized open label trial). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:11-8.
43. Stone GW, Rizvi A, Sudhir K, Newman W, Applegate RJ, Cannon LA, et al. Randomized comparison of everolimus- and paclitaxel-eluting stents. 2-year follow-up from the SPIRIT (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System) IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:19-25.
44. Christiansen EH, Jensen LO, Thayssen P, Tilsted HH, Krusell LR, Hansen KN, et al. Biolimus-eluting biodegradable polymer-coated stent versus durable polymer-coated sirolimus-eluting stent in unselected patients receiving percutaneous coronary intervention (SORT OUT V): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:661-9.
45. Kadota K, Muramatsu T, Iwabuchi M, Saito S, Hayashi Y, Ikari Y, et al. Randomized comparison of the Nobori biolimus A9-eluting stent with the sirolimus-eluting stent in patients with stenosis in native coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80:789-96.
46. Natsuaki M, Kozuma K, Morimoto T, Kadota K, Muramatsu T, Nakagawa Y, et al. Biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:181-90.
47. Smits PC, Hofma S, Togni M, Vazquez N, Valdes M, Voudris V, et al. Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent (COMPARE II): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:651-60.
48. Byrne RA, Kastrati A, Tiroch K, Schulz S, Pache J, Piniack S, et al. 2-Year Clinical and Angiographic Outcomes From a Randomized Trial of Polymer-Free Dual Drug-Eluting Stents Versus Polymer-Based Cypher and Endeavor, Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010.
49. Camenzind E, Wijns W, Mauri L, Kurowski V, Parikh K, Gao R, et al. Stent thrombosis and major clinical events at 3 years after zotarolimus-eluting or sirolimus-eluting coronary stent implantation: a randomised, multicentre, open-label, controlled trial. *Lancet* 2012;380:1396-405.
50. Kandzari DE, Mauri L, Popma JJ, Turco MA, Gurbel PA, Fitzgerald PJ, et al. Late-term clinical outcomes with zotarolimus- and sirolimus-eluting stents. 5-year follow-up of the ENDEAVOR III (A Randomized Controlled Trial of the Medtronic Endeavor Drug [ABT-578] Eluting Coronary Stent System Versus the Cypher Sirolimus-Eluting Coronary Stent System in De Novo Native Coronary Artery Lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:543-50.
51. Maeng M, Tilsted HH, Jensen LO, Kaltoft A, Kelbaek H, Abildgaard U, et al. 3-Year clinical outcomes in the randomized sort out III superiority trial comparing zotarolimus- and sirolimus-eluting coronary stents. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2012;5:812-818.
52. Kirtane AJ, Leon MB, Ball MW, Bajwa HS, Sketch Jr MH, Coleman PS, et al. The "final" 5-year follow-up from the ENDEAVOR IV trial comparing a zotarolimus-eluting stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2013;6:325-333.
53. Serruys PW, Silber S, Garg S, van Geuns RJ, Richardt G, Buszman PE, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010;363:136-46.
54. von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, van Houwelingen KG, Stöl MG, Louwerenburg JH, et al. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world patients: the TWENTE trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1350-61.
55. Brunner-La Rocca HP, Kaiser C, Bernheim A, Zellweger MJ, Jeger R, Buser PT, et al. Cost-effectiveness of drug-eluting stents in patients at high or low risk of major cardiac events

- in the Basel Stent KostenEffektivitäts Trial (BASKET): an 18-month analysis. *The Lancet* 2007;370:1552–1559.
56. SWEDEHEART. Årsrapport SWEDEHEART 2011. Nationellt register för hjärtintensivvård, kranskärlsröntgen, PCI, hjärtkirurgi och sekundärprevention (SWEDEHEART); 2012. ISSN: 2000-1843.
 57. Brar SS, Leon MB, Stone GW, Mehran R, Moses JW, Brar SK, et al. Use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1677-89.
 58. Juwana YB, Rasoul S, Ottervanger JP, Suryapranata H. Efficacy and safety of rapamycin as compared to paclitaxel-eluting stents: a meta-analysis. *J Invasive Cardiol* 2010;22: 312-6.
 59. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, Nilsson J, Olivecrona G, Omerovic E, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;33:606-13.
 60. Stone GW, Teirstein P, Meredith I, Stoler R, Rabinowitz A, Pompili V, et al. Three-year results of the platinum randomized trial comparing platinum chromium promus element and cobalt chromium promus /xience v everolimus-eluting stents. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61:E1732.
 61. Navarese EP, Kubica J, Castriota F, Gibson CM, De Luca G, Buffon A, et al. Safety and efficacy of biodegradable vs. durable polymer drug-eluting stents: evidence from a meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention* 2011;7:985-94.
 62. Karjalainen P. Neointimal coverage and vasodilator response to titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents and everolimus-eluting stents in patients with acute coronary syndrome: insights from the BASE-ACS trial. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:1693-703.
 63. Karjalainen PP, Niemela M, Airaksinen JKE, Rivero-Crespo F, Romppanen H, Sia J, et al. A prospective randomised comparison of titanium-nitride-oxide-coated bioactive stents with everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: The BASE-ACS trial. *EuroIntervention* 2012;8:306-315.
 64. Alam M, Bandevali SJ, Virani SS, Jneid HM, Shahzad SA, Ramanathan KB, et al. Clinical outcomes of percutaneous interventions in saphenous vein grafts using drug-eluting stents compared to bare-metal stents: a comprehensive meta-analysis of all randomized clinical trials (Structured abstract). *Clinical Cardiology* 2012;35:291-296.
 65. Rubartelli P, Petronio AS, Guiducci V, Sganzerla P, Bolognese L, Galli M, et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stent for treatment of patients with total coronary occlusions: results of the GISSOC II-GISE multicentre randomized trial. *Eur Heart J* 2010;31:2014-20.
 66. Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM, Kelder JC, Bosschaert MA, Kiemeneij F, et al. Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions. *Circulation* 2006;114:921-8.
 67. Heldman A. Six-month results of ASPECT. TCT (Transcatheter Cardiovascular Therapeutics) 2001. Conference (Presented on behalf of Park SJ). Available from: <http://www.tctmd.com/meeting-news/one.html?news'item'id=2405> [accessed 31/10/2002].
 68. 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;348:1537-45.
 69. Liakishev AA. [Clinical trial of paclitaxel-eluting stents. Results of ASPECT]. *Kardiologia* 2003;43:72.
 70. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Song JM, Han KH, Kang DH, et al. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT). *Circulation* 2003; 107:517-20.
 71. Knopf W, O'Neill W, Fitzgerald P. A premier presentation of DELIVER trial results at CRT 2003. CRT (Cardiovascular Revascularization Therapies) 2003 January 26-29 Washington. Available from: <http://www.crtonline.org/body2.cfm?id=205&ArticleID=79> [accessed 28/01/2003]. 2003.
 72. Knopf W. DELIVER I: final results & afterthoughts. Drug-eluting stent summit @ Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Available from: <http://www.tctmd.com/display/expert/pdf/79872/knopfdeliverdesstct03.pdf> [accessed 2003 07/10/03]. 2003.
 73. Knopf W. DELIVER - A U.S. multicenter, randomized, single-blind study of the ACHIEVE™ drug coated coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary lesions. CRT (Cardiovascular Revascularization Therapies). 2003.
 74. Tierala I, Syvanne M, Kupari M. Randomised comparison of a paclitaxel-eluting and a bare metal stent in STEMIPCI. *American Journal of Cardiology - TCT abstracts*. 2006;78M.

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Alert-rapporterna tas fram i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läke-medelsverket och Sveriges Kommuner och Lands- samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet).

Denna utvärdering färdigställdes år 2014. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

SBU Alert-rapport nr 2014-06 • ISSN 1652-7151 (webb)
SBU:s rapporter finns i pdf på www.sbu.se. Kontakta 08-779 96 85 eller sbu@strd.se för beställning.

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad
Lars Borgquist, Professor, Allmänmed, Hälsoekonomi
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandsson, Professor, Medicinsk teknik
Lennart Iselius, Docent, Allmänkirurgi, Klinisk genetik (repr SKL)
Eva Lindström, Docent, Psykiatri
Ylva Nilsagård, Med dr, Sjukgymnastik
Lars Sandman, Professor, Etik
Svante Twetman, Professor, Pedodonti, Kariologi

SBU:s nämnds arbetsutskott

Nina Rehnqvist
Susanna Axelsson
Jan Liliemark
Sven Ohlman
Sofia Tranæus
Olivia Wigzell

Ansvarig utgivare: Olivia Wigzell, generaldirektör SBU
Programchef: Sofia Tranæus, SBU
Grafisk produktion: Elin Rye-Danjensen, SBU

Bilaga 2. Sökstrategi

PubMed via NLM (1950 – november 2013)

Title: effekt läkemedelsavgivande stentar samt ekonomiska aspekter

Search terms	
Population	
1.	"Myocardial ischemia"[MeSH] OR Coronary[TIAB]
Intervention	
2.	"Drug eluting stents"[MeSH] OR "Drug eluting stent*" [TIAB] OR Des[TIAB] OR Paclitaxel[TW] OR Sirolimus[TW] OR Everolimus[TW] OR Zotarolimus[TW] OR Biolimus[TW]
Publication and study type	
3.	Systematic[sb] OR "Meta analysis"[pt] OR "Randomized controlled trial"[pt] OR "Meta analysis"[TIAB] OR Randomiz(s)ed[TIAB] OR Random[TIAB] OR Randomly[TIAB] OR "Costs and cost analysis/economics"[MeSH] OR "cost effectiveness"[TW] OR "cost utility"[TW] OR "cost benefit"[TW]
Limits	
4.	English[la] OR Swedish[la] OR Norwegian[la] OR Danish[la]
Combined sets	
5.	1 AND 2 AND 3 AND 4

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text word

[pt] = Publication type

[la] = Language

Systematic[sb] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

Cochrane Library via Wiley (November 2013)

Title: effekt läkemedelsavgivande stentar samt ekonomiska aspekter

Search terms	
Population	
1.	MeSH descriptor: [Myocardial ischemia] OR Coronary:ti,ab,kw
Intervention	
2.	MeSH descriptor: [Drug eluting stents] OR "Drug eluting stent*":ti,ab,kw OR Des:ti,ab,kw OR Paclitaxel:ti,ab,kw OR Sirolimus:ti,ab,kw OR Everolimus:ti,ab,kw OR Zotarolimus:ti,ab,kw OR Biolimus:ti,ab,kw
Combined sets	
3.	#1 AND #2

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

ab = Abstract

ti = Title

kw = Key word

* = Truncation

" " = Citation marks; searches for an exact phrase

Embase via Elsevier (1966 – November 2013)

Title: effekt läkemedelsavgivande stentar samt ekonomiska aspekter

Search terms	
Population	
1.	'coronary artery disease'/exp OR 'ischemic heart disease'/exp stenosis/exp
Intervention	
2.	'Drug eluting stent'/exp OR Paclitaxel:tw OR Sirolimus:tw OR Everolimus:tw OR Zotarolimus:tw OR Biolimus:tw
Study and publication type	
3.	'Randomized controlled trial'/exp OR 'Systematic review'/exp OR 'Meta analysis'/exp OR 'Economic evaluation'/exp OR 'Health economics'/exp
Combined sets	
4.	1 AND 2 AND 3

/exp= Includes terms found below this term in the Emtree hierarchy

tw = Text word