



Prof. Dr. med. S. Silber

Kardiologische Praxis in der Klinik Dr. Müller, Am Isarkanal 36, D-81379 München, e-mail: silber@med.de

Koronarinterventionen: Quo vadis ?

Intrakoronare Brachytherapie im Zeitalter der antiproliferativ beschichteten Stents

Für die Brachytherapie liegen insgesamt 41 Studien vor, hiervon 14 placebo-kontrolliert und randomisiert. Für die antiproliferativ beschichteten Stents sind bislang Daten aus 8 Studien bekannt (hiervon 4 placebokontrolliert und randomisiert, Abb. 1). Betrachtet man alle Studien zusammen, so basieren die Daten zur intrakoronaren Brachytherapie auf 4.975 tatsächlich bestrahlten Patienten und 500 Patienten, die mit antiproliferativen Substanzen beschichtete Stents erhielten. Die Einschlusskriterien hinsichtlich Gefäßdurchmesser und Stenosenlänge gehen aus Abb. 2 hervor.

Ergebnisse

In Abb. 3 bis 8 sind die jeweiligen Minima bzw. Maxima in den veröffentlichten

Bei stetiger Zunahme der Stentimplantationen ist die in-Stent-Restenose ein an Bedeutung gewinnendes Problem, da ca. 20 % der Patienten nach Stentimplantation erneut revaskularisiert werden müssen. Nachdem zahlreiche mechanische und medikamentöse Therapieversuche enttäuschend waren, ist die intrakoronare Bestrahlung (Brachytherapie) die erste international anerkannte Methode in der Behandlung der in-Stent-Restenose. Besser als die in-Stent-Restenose zu behandeln, wäre es, sie a priori zu verhindern. Daher wurden neuartige Stents entwickelt, die mit antiproliferativen Substanzen beschichtet sind. Im Folgenden werden die bislang für beide Methoden veröffentlichten Ergebnisse gegenübergestellt.

Studien für die angiographische Restenoserate ($\geq 50\%$ Lumeneinengung), die Zielgefäßrevaskularisation (TVR, Target Vessel Revascularisation, d.h. Re-PTCA oder Bypassoperation des Zielgefäßes) sowie MACE (Major Adverse Cardiac Events, wie z.B. Herztod, Herzinfarkt, instabile Angina pectoris einschließlich TVR) aufgeführt. Wie man sieht, ist die Brachytherapie das Mittel der Wahl bei in-Stent-Restenose, da für antiproliferative Stents

nur vereinzelt Daten vorliegen. Im Gegensatz hierzu ist die Brachytherapie bei de-novo-Stenosen nicht so wirksam, obwohl auch hier mit Restenosenraten von 0 ähnliche Erfolge erzielt wurden, wie mit den antiproliferativ beschichteten Stents.

Limitationen

Stentthrombosen

In den ersten Brachytherapiestudien

Randomisierte, kontrollierte Studien					
		Brachytherapie		antiproliferative Stents	
		Kontrolle	bestrahlt	Kontrolle	beschichtet
in-Stent-Restenose	8 Studien	766	785	–	–
de-novo Stenose	3 Studien	785	831	4 Studien	247
gemischt	3 Studien	166	219	–	–
Summe	14 Studien	1717	1835	4 Studien	247

Abb. 1

Einschlusskriterien		
	Brachytherapie	antiproliferative Stents
in-Stent-Restenose		
Gefäßdurchmesser	2,0 - 5,5 mm	–
Stenosenlänge	>10 - <80 mm	–
de-novo-Stenose		
Gefäßdurchmesser	2,0 - 5,0 mm	2,25 - 3,5 mm
Stenosenlänge	<15 - <24 mm	<12 - <18 mm
gemischt		
Gefäßdurchmesser	2,5-5,0 mm	–
Stenosenlänge	<2,0 - <30 mm	–

Abb. 2

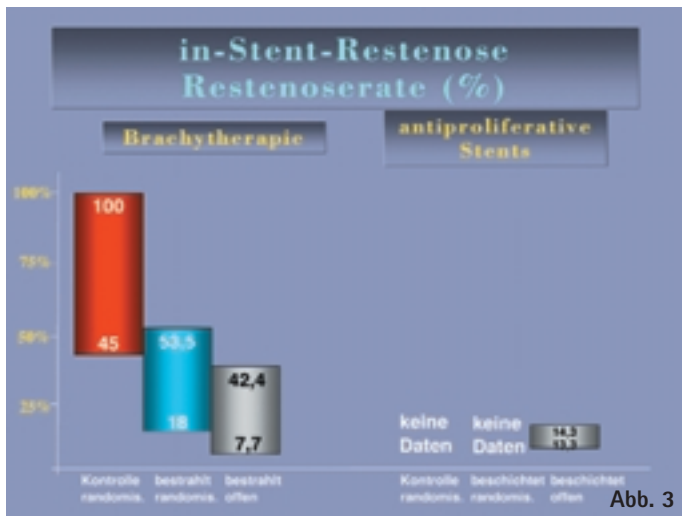


Abb. 3

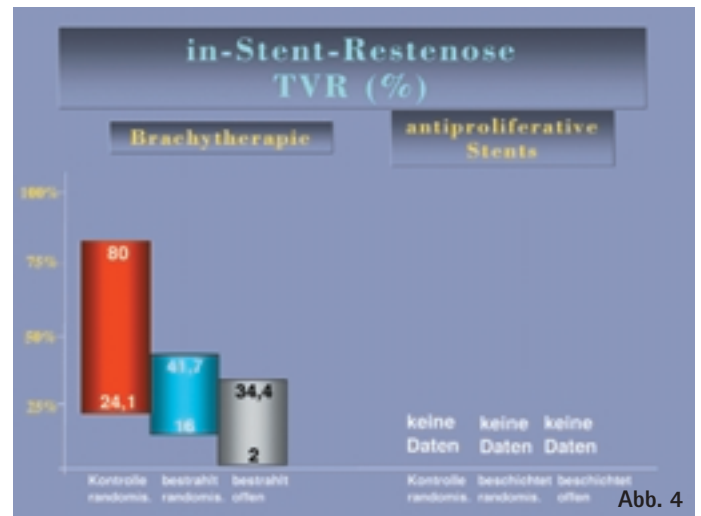


Abb. 4

waren späte Stentthrombosen mit 4–15% inakzeptabel hoch. Bald wurde klar, dass eine verlängerte Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel unabdingbar ist. Bei verlängerter Gabe von ASS und Clopidogrel war sowohl bei in-Stent Restenosen als auch bei de-novo Stenosen zwischen den Kontroll- und den Bestrahlungsgruppen kein Unterschied mehr (Abb. 9). Ähnlich wie in der Brachytherapie war der Beginn der antiproliferativ beschichteten Stents durch eine inakzeptabel hohe Rate an Gefäßverschlüssen bzw. späten Stentthrombosen gekennzeichnet: in SCORE kam es in der beschichteten Gruppe bei 6,3 % zu einer späten Stentthrombose, in der Kontrollgruppe dagegen bei keinem. Auch in ASPECT waren Stentthrombosen die häufigste Komplikation. Erfreulicherweise kam es sowohl in TAXUS-I

als auch in RAVEL zu keinen Stentthrombosen.

Randeffekte

Der Randeffekt kommt im Wesentlichen durch die Kombination der PTCA-induzierten Gefäßverletzung (insbesondere bei Stentimplantation) mit unterdosierter Bestrahlung zustande. Da jede Bestrahlungsquelle an den beiden Enden einen Dosisabfall aufweist, muss die Strahlenquelle ausreichend lang gewählt werden. Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen kann der Randeffekt beim Afterloading meist vermieden werden. Im Gegensatz hierzu scheint ein Randeffekt bei den antiproliferativ beschichteten Stents keine Rolle zu spielen.

Stent-Malapposition

Die Kontrolluntersuchungen nach Bra-

chytherapie zeigten mitunter „schwarze Löcher“, die zum Teil als Stent-Malapposition interpretiert wurden. Möglicherweise lag der Stent initial gut an der Wand an, durch das positive Remodeling entstand jedoch ein Zwischenraum, der eine mögliche Thrombose- bzw. Emboliequelle darstellen könnte. Nun wurde auch das gleiche Phänomen auch bei den antiproliferativ beschichteten Stents beobachtet: so war die mit intrakoronarem Ultraschall festgestellte Rate an Stent-Malappositionen in der Sirolimus-Gruppe 5 mal höher (20 %) als in der Kontrollgruppe (4 %).

Schlussfolgerungen

Das klassische intrakoronare Afterloading ist das erste und bislang einzige interventionelle Verfahren, welches eine

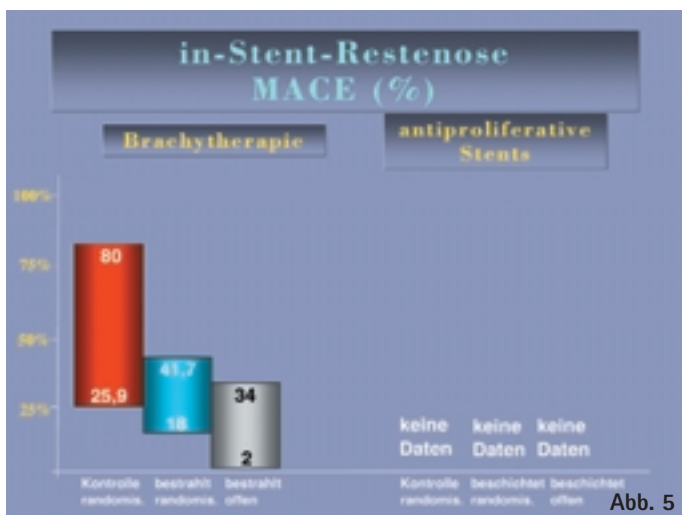


Abb. 5

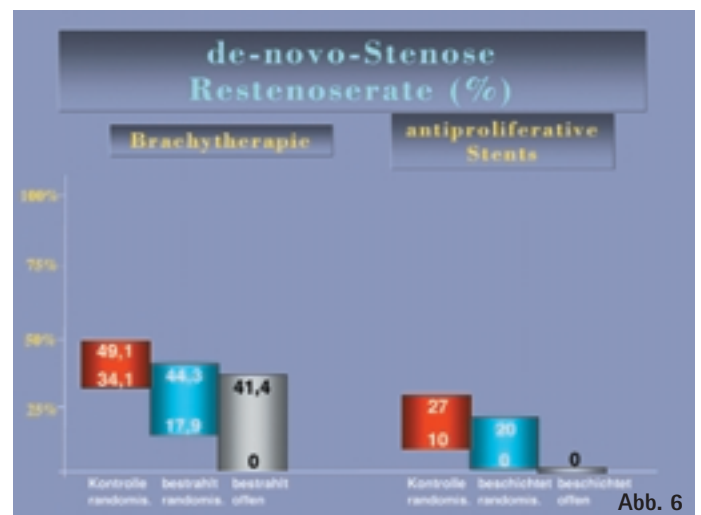


Abb. 6

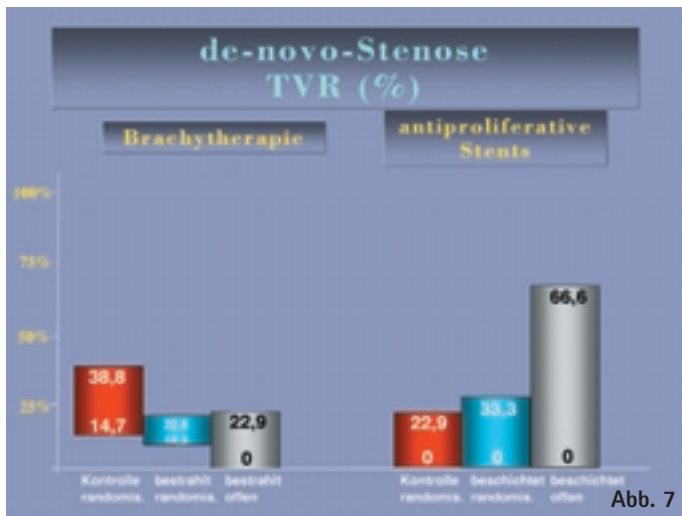


Abb. 7

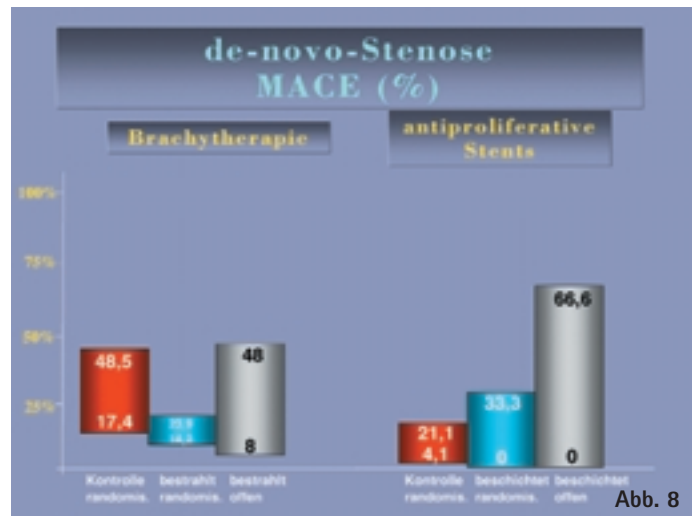


Abb. 8

signifikante und klinisch relevante Reduktion in der in-Stent-Restenose bewiesen hat. Somit ist die intrakoronare Brachytherapie der in-Stent-Restenose als „evidenzbasierte Medizin“ anzusehen. Bei de-novo-Läsionen hat sich die Brachytherapie aufgrund damals fehlender Kenntnisse über die Bedeutung der Länge einer Strahlenquelle nicht bewährt. Trotz neuer, positiver und ermutigender Ergebnisse bei de-novo Stenosen, dürfte die baldige CE-Zulassung antiproliferativ beschichteter Stents die

Brachytherapie von de-novo Stenosen aus heutiger Sicht erübrigen.

Die ersten Ergebnisse der randomisierten Studien bei de-novo Stenosen mit antiproliferativ beschichteten Stents sind überraschend ermutigend – das potentielle Risiko später Stentthrombosen darf dennoch nicht außer Acht gelassen werden. Für alle antiproliferativ beschichteten Stents gilt es, die in Abb. 10 gestellten Fragen zu beantworten. Falls sich die bisherigen Ergebnisse bei de-no-

vo Stenosen auch in größeren Studien und für komplexe Stenosen sowie bei in-Stent Restenosen bestätigen („einstellige“ Restenoserate), kann man davon ausgehen, dass sich das praktische Vorgehen in der koronaren Revaskularisation drastisch verändern wird und weniger Patienten einer koronaren Bypassoperation zugeführt werden. Offen bleibt aber die Frage nach der Finanzierung dieser innovativen Methoden.

Literatur beim Verfasser

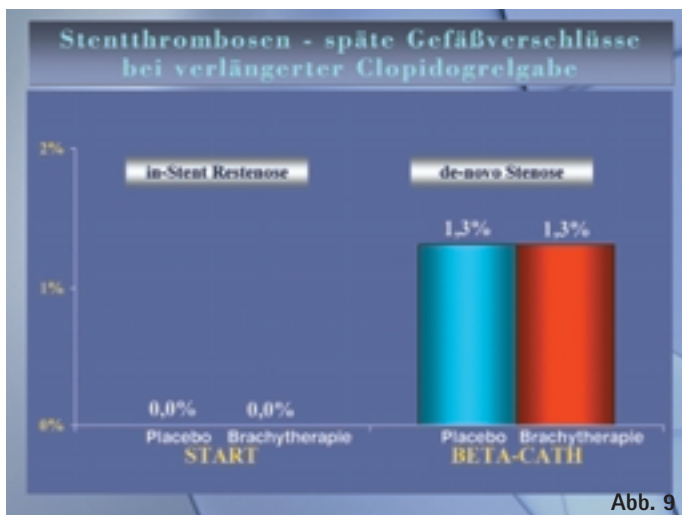


Abb. 9

- Zusammenfassung antiproliferativ beschichtete Stents:
- ▲ kurze Stenosen: exzellent
 - ▲ lange Stenosen: keine Daten
 - ▲ kleine Gefäße: (wenig Daten)
 - ▲ in-Stent Restenosen: (wenig Daten)
 - ▲ späte Gefäßverschlüsse: Dosis ! verstärkte Antiaggregation !
 - ▲ Bedeutung des Polymerträgers ?
 - ▲ "Stentocarditis" ?
 - ▲ verspätete Restenose ? (> 2 Jahre)

Abb. 10

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite ---

27 mm