

Bei stetiger Zunahme der Stentimplantationen ist die in-Stent-Restenose ein an Bedeutung gewinnendes Problem, da ca. 20 % der Patienten nach Implantation erneut revascularisiert werden müssen. Nachdem zahlreiche mechanische und medikamentöse Therapieversuche enttäuschend waren, ist die intrakoronare Bestrahlung (Brachytherapie) die erste international anerkannte Methode zur 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 dazu veröffentlichten Ergebnisse gegenübergestellt.

Studien

Für die Brachytherapie liegen insgesamt 41 Studien vor, hiervon 14 plazebokontrolliert und randomisiert.

INTRAKORONARE BRACHYTHERAPIE IM ZEITALTER DER ANTIPROLIFERATIV BESCHICHTETEN STENTS

Koronarinterventionen: Quo vadis?

S. SILBER, MÜNCHEN

Ergebnisse

In Abb. 3 bis 8 sind die jeweiligen Minima bzw. Maxima in den veröffentlichten Studien für die angiographische Restenoserate ($\geq 50\%$ Lumenengnung), 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

bis 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 zu Beginn der Verwendung anti-



Prof. Dr. med. Sigmund Silber

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 Rand-

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 signifikante und klinisch relevante Reduktion 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 Strahlen-

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 247 419
gemischt	3 Studien	166	219	-
Summe	14 Studien	1717	1835	4 Studien 247 419

Abb. 1: Plazebo-kontrollierte randomisierte Studien.

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: Einschlußkriterien.

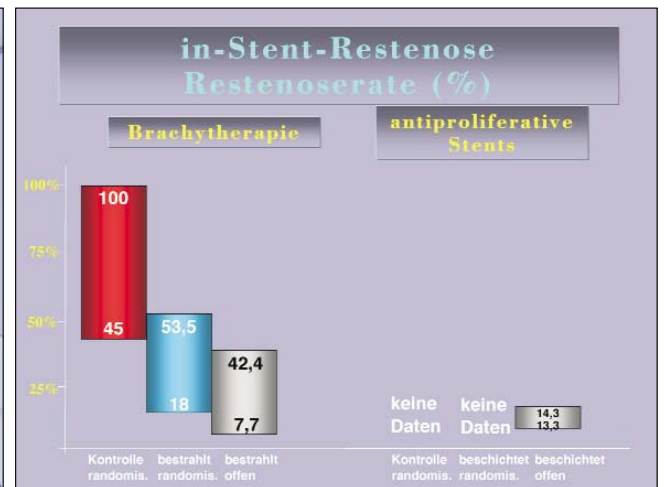


Abb. 3: Angiographische Restenoserate bei in-Stent-Restenose.

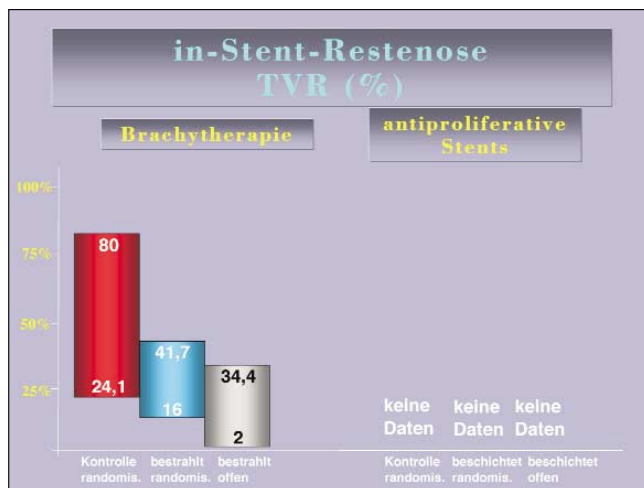


Abb. 4: Target Vessel Revascularisation (TVR) bei in-Stent-Restenose

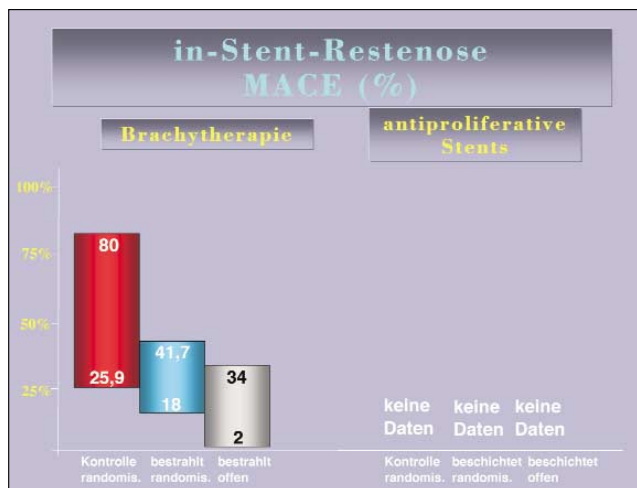


Abb. 5: Major Adverse Cardiac Events (MACE) bei in-Stent-Restenose.

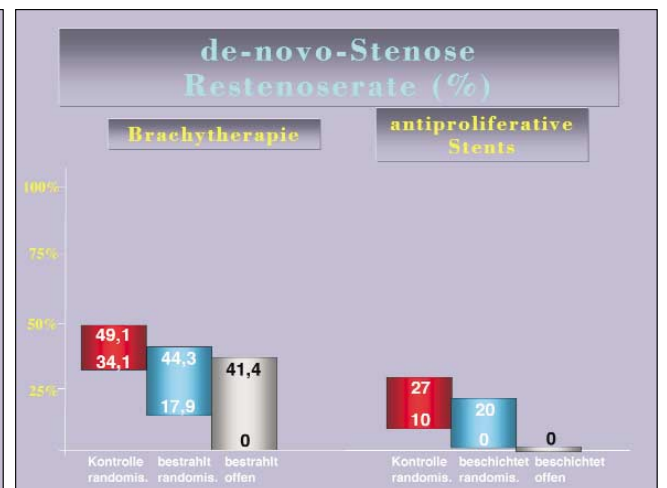


Abb. 6 bis 8: Brachytherapie vs. Stents bei de-novo-Stenose.

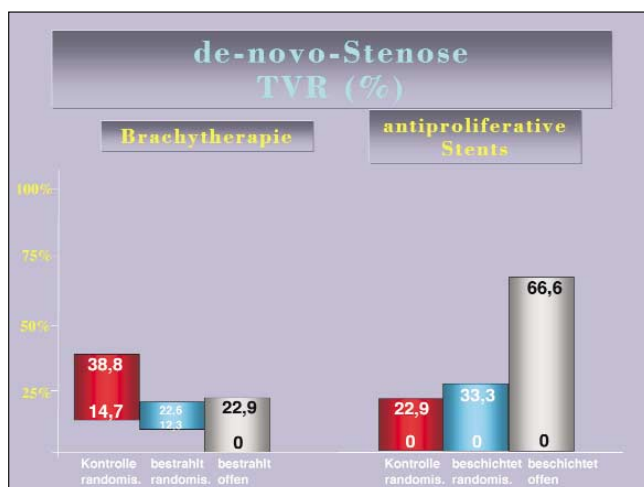


Abb. 7: Target Vessel Revascularisation (TVR) bei de-novo-Stenose.

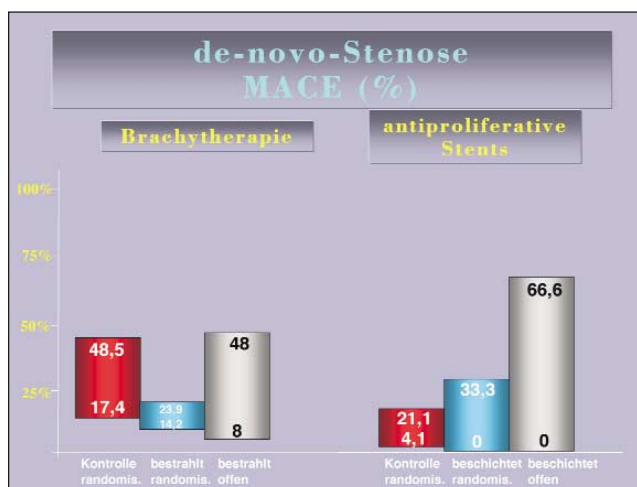


Abb. 8: Major Adverse Cardiac Events (MAC) bei de-novo-Stenose.

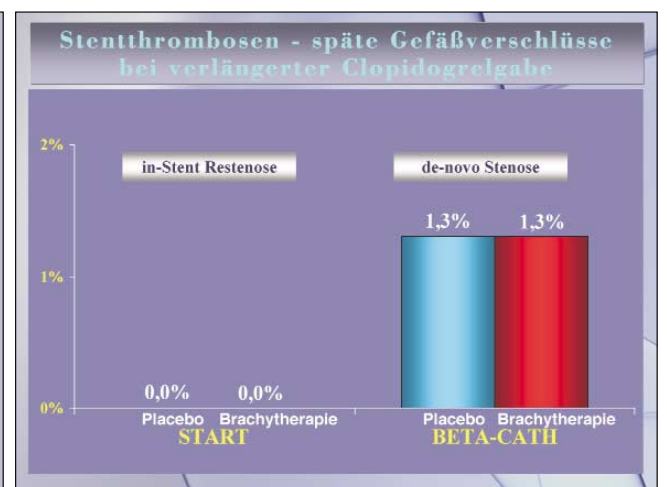


Abb. 9: Bei verlängerter Gabe von ASS und Clopidogrel kein Unterschied zwischen den Kontroll- und den Bestrahlungsgruppen sowohl bei in-Stent-Restenosen als auch bei de-novo-Stenosen.

Für die antiproliferativ beschichteten Stents sind bislang Daten aus 8 Studien bekannt (hiervon 4 plazebokontrolliert und randomisiert, Abb. 1). Betrachtet man alle Studien zusammen, so basieren die Daten zur intrakoronaren Brachytherapie auf 4975 tatsächlich bestrahlten Patienten und 500 Patienten, die mit antiproliferativen Substanzen beschichtete Stents erhielten. Die Einschlußkriterien hinsichtlich Gefäßdurchmesser und Stenosenlänge gehen aus Abb. 2 hervor.

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 waren späte Stentthrombosen mit 4 %

proliferativ beschichteter Stents diese Technik 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.

effekt 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 Brachytherapie zeigten mitunter „schwarze Löcher“, die zum Teil als Stent-Malapposition interpretiert wurden. Möglicherweise lag der Stent initial gut an der Wand an, durch das

quelle 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 Stent-

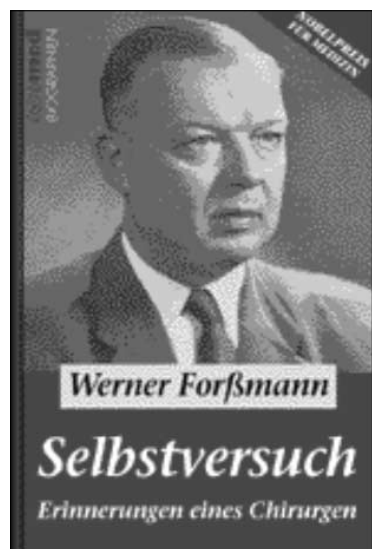
BUCHTIP

Lebenserinnerungen eines ungewöhnlichen Nobelpreisträgers

Den Nobelpreis für Medizin / Physiologie erhielt Werner Forßmann (1904-1979) 1956 zusammen mit Andre Cournand und Dickinson Richards für die „Entdeckung der Herzkatheterisierung und pathologische Veränderungen des Herzkreislaufsystems“, nachdem seine Versuche dazu in Eberswalde zunächst nicht gewürdigt worden waren. Denn gegen das Verbot seines Chefs machte Forßmann 1929 den ersten von neun Selbstversuchen zur Herzkatheterisierung, wobei er sich vor dem Röntgenschirm via Armvene selbst eine Sonde bis ins Herz einführte. Obwohl er mit diesen revolutionären Versuchen die moderne Herzdiagnostik begründet, stieß er bei seinen Kollegen auf harsche Kritik. Auch Ferdinand Sauerbruch hatte zu den spektakulären Selbstversuchen des jungen Arztes geäußert „Mit solchen Kunststückchen habilitiert man sich an einem Zirkus und nicht an einer anständigen Klinik!“

Forßmanns Lebenserinnerungen, erstmals 1972 veröffentlicht und jetzt in einer Reprintausgabe von der ecomed verlagsgesellschaft neu publiziert, zeugen von Tiefen und Höhen, von Niederlagen und Siegen eines Medizinerlebens.

Werner Forßmann wurde am 29. August 1904 in Berlin geboren, wo er auch das Medizinstudium absolvierte. Nach Staatsexamen und Approbation begann 1927 seine Assistenz in der Chirurgischen Abteilung des Auguste-Viktoria-Heims Eberswalde (Brandenburg), wo er auch die Herzsondierung durchführte. Dieses Krankenhaus trägt heute seinen Namen. Weitere Orte seiner Ausbildung und Tätigkeit waren Berlin, Mainz, wo er seine Frau kennenlernte, Dresden und wieder Berlin. Im Krieg war er Sanitäts-



offizier und Chirurg. Nach kurzer amerikanischer Gefangenschaft faßte Forßmann als praktischer Arzt im Schwarzwald Fuß. Danach übernahm er leitende Funktionen in Bad Kreuznach und Düsseldorf.

In seinen Lebenserinnerungen berichtet der Autor in interessanter Weise über diese Zeit, sein Leben und die Auseinandersetzungen mit seinem Umfeld. Der Leser gewinnt nicht nur eine tiefen Einblick in die Pionierzeit der modernen Herzdiagnostik, sondern auch in die schwierigen Umstände einer vergangenen Zeit sowie in Lebenssituationen eines Menschen, der den Mut hat, gegen den Strom zu schwimmen.

Selbstversuch – Erinnerungen eines Chirurgen

Werner Forßmann
Reihe ecomed Biographien
ecomed verlagsgesellschaft, Landsberg,
2002, 456 S., zahlreiche s/w-Abb. Hardcover, EUR 32,-, ISBN 3-609-16056-X

Fortsetzung von Seite 12
Koronarinterventionen:
Quo vadis?

thrombosen 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-novo-Stenosen auch in größeren Studien und für komplexe Stenosen sowie bei in-Stent-Restenosen bestätigen („einstellige“ Resteno-

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: Antiproliferativ beschichtete Stents: aktuelle Fragen.

serate), 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.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. S. Silber
Kardiologische Praxis
in der Klinik Dr. Müller
Am Isarkanal 36
81379 München