

Intrakoronare Stents. Welche Prophylaxe gegen Restenosierung und Verschuß?

Die intrakoronare Ballondilatation (PTCA) mit anschließender Stent-Implantation ist sicherlich ein wesentlicher Fortschritt in der interventionellen Kardiologie. Allein in den USA hat sich die Zahl derartiger Eingriffe von fast null im Jahr 1994 auf 500000 (geschätzt) mit Implantation von ca. 800000 Stents im Jahr 1998 gesteigert. In Deutschland ist von einer ähnlich rasanten Steigerung auszugehen. Trotzdem bleiben noch viele ungelöste Probleme, z.B. die häufigen Restenosierungen und die frühen thrombotischen Verschlüsse der Stents, sowie die unbeantwortete Frage, ob nicht bei vielen Patienten auch durch eine alleinige PTCA vergleichbar gute Ergebnisse zu erzielen sind. Diesen Problemen widmet sich das N. Engl. J. Med. in seiner Ausgabe vom 3. Dezember 1998 ausführlich.

Zu Beginn der Stent-Ära wurde nach erfolgreicher Stent-Implantation eine aggressive antikoagulatorische Therapie mit i.v. Heparin und überlappender Gabe von Warfarin bzw. Phenprocoumon für 4 Wochen sowie Azetylsalizylsäure (ASS) lebenslang angestrebt. In einer wegweisenden Studie (1) konnte 1996 gezeigt werden, daß eine doppelte Hemmung der Thrombozytenaggregation mit ASS (100 mg/d) plus Ticlopidin (2mal 250 mg/d) der o.g. Therapie in wichtigen kombinierten klinischen Endpunkten (Tod kardialer Genese/akuter Myokardinfarkt/ACVB-Operation/erneute PTCA) deutlich überlegen ist. Außerdem sind auch Blutungskomplikationen bei doppelter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern im Vergleich zu Heparin/Phenprocoumon seltener.

In die Studie von R. Erbel et al. (4) wurden Patienten mit symptomatischer > 50%iger Re-Stenose (d.h. Angina pectoris oder positiver Befund in der Streß-Echokardiographie bzw. Thalliumsintigraphie) nach vorausgegangener erfolgreicher PTCA ohne Stent-Implantation bei koronarer Ein-Gefäß-Krankheit aufgenommen und entweder nur mit erneuter PTCA oder PTCA mit Stent-Implantation (Palmaz-Schatz) behandelt. Ein Crossover zur Stent-Implantation war im Fall einer symptomatischen Dissektion erlaubt. Die Anzahl der vorausgegangenen Dilatationen der Zielläsion war nicht beschränkt. Primärer Endpunkt war die angiographisch gesicherte Re-Stenose > 50% nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren Tod, Myokardinfarkt, Notwendigkeit zur Bypass-Operation oder Revaskularisation der Zielläsion nach Randomisierung. Alle Patienten erhielten vor den Interventionen 15000 IE Heparin i.v. und anschließend 300 mg ASS/d, die Patienten der Stent-Gruppe zusätzlich überlappend Vollheparinisierung und Phenprocoumon 3 Monate lang mit einer Ziel-INR von 2 bis 3,5. Insgesamt wurden 383 Patienten zwischen Oktober 1991 und Mai 1996 eingeschlossen und davon 192 der PTCA- sowie 191 der Stent-Gruppe zugewiesen. Behandlungsziel in beiden Gruppen war eine Rest-Stenose 30%. 176 Patienten in der Angioplastie-Gruppe und 178 in der Stent-Gruppe hatten initial auswertbare Angiogramme, und von 90% bzw. 88% der Patienten lagen auch Verlaufs-

Angiographien vor. Beide Gruppen waren in ihren Ausgangsdaten gleich. Bei 12 Patienten war ein Crossover zur Stent-Implantation notwendig; andererseits konnte bei 2 Patienten der Stent-Gruppe die Stenose nicht mit dem Stent passiert werden, woraus sich technische Erfolgsraten von 93,2% bzw. 98,9% ergaben, ein Vorteil der Stent-Behandlung. In der Intention-to-treat-Analyse zeigten sich signifikante Unterschiede in den Blutungskomplikationen (1,1% in der PTCA-Gruppe vs. 11,2% in der Stent-Gruppe), in der Häufigkeit der Restenose nach 6 Monaten (32% nach alleiniger PTCA vs. 18% nach PTCA/Stent) und daraus folgend für die Notwendigkeit zur Revaskularisation der Zielläsion 26,6% nach PTCA vs. 10,3% nach Stent. Ein nicht signifikanter Trend zuungunsten der Stent-Gruppe ergab sich hinsichtlich Myokardinfarkt, Tod sowie Notfall- oder elektive Bypass-Operation. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts war in der Stent-Gruppe länger ($5,8 \pm 2,8$ Tage vs. $3,2 \pm 2,5$ Tage). Die Autoren kommen aufgrund des größeren Interventionserfolges und der deutlich geringeren Restenoserate nach 6 Monaten zu dem Schluß, daß Patienten, die nach initial erfolgreicher PTCA eine Re-Stenose im betroffenen Gefäß entwickelt haben, eine Stent-Therapie empfohlen werden kann, obwohl ein deutlich höheres Risiko für subakute Stent-Thrombosen mit den klinischen Konsequenzen Myokardinfarkt, Notfall-OP oder Tod besteht. Sie weisen darauf hin, daß dieses Risiko mit neueren Thrombozyten-inhibierenden Substanzen wahrscheinlich reduziert werden kann. Aufgrund des relativ hohen Risikos für eine Thrombozytopenie (ITP bzw. TTP bei einem von 1600 Patienten) und Leukopenie-Risikos unter Ticlopidin-Therapie (schwere Leukopenien bei 0,8%, wenn Therapie länger als 2 Monate) stellte sich die Frage, ob eine Behandlung mit ASS allein nach einer Stent-Implantation nicht ausreichend ist. Die Antwort gibt die Arbeitsgruppe um M.B. Leon (2). 1965 Patienten mit 2147 Läsionen wurden mit PTCA und Stent-Implantation behandelt und in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten Palmaz-Schatz-Stents (15 mm). 1653 Patienten mit 1772 Läsionen wurden erfolgreich behandelt (definiert als Reststenose 10%, kein Anhalt für Thrombosierung oder Dissektion, gute Flußverhältnisse nach Dilatation und maximal 2 benötigte Stents) und ungeblindet in 3 Behandlungsgruppen eingeteilt. Die initiale Therapie aller Patienten bestand aus 325 mg ASS und 10000 bis 15000 IE Heparin i.v. während der Stent-Implantation; danach erhielt Gruppe 1 325 mg ASS/d, Gruppe 2 325 mg ASS/d plus i.v. Heparin (aPTT 40-60 sec.) überlappend mit Warfarin (INR: 2-2,5) 4 Wochen lang und Gruppe 3 325 mg ASS/d sowie ebenfalls 4 Wochen lang 2mal 250 mg Ticlopidin/d. Alle 3 Gruppen waren bezüglich ihrer demographischen Daten, Art der Stenosen und kardialen Anamnese sowie bezüglich der etablierten Risikofaktoren sehr ähnlich. Primäre Endpunkte der Untersuchung war die Kombination aus Tod jeder Genese, Notwendigkeit zur Revaskularisation der behandelten Läsion, Nachweis einer Thrombose des Gefäßes bei erneuter Angiographie oder Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen. Sekundäre Endpunkte waren u.a. Leukozyto- und Thrombozytopenie, Myokardinfarkt während PTCA/Stent-Einlage, hämorrhagische und lokale Gefäßkomplikationen. Das wesentlichste Ergebnis (s. Tab. 1) war eine statistisch hochsignifikante Senkung des Risikos in der ASS/Ticlopidin-Gruppe für die Endpunkte Stent-Thrombose, erneuter Myokardinfarkt und Notwendigkeit zur Revaskularisation der betreffenden Läsion allerdings auf Kosten eines im Vergleich zur ASS-Gruppe signifikant höheren Risikos für Blutungen und Gefäßkomplikationen. Die Häufigkeit von Thrombozyto- und Leukozytopenien war in allen Gruppen etwa gleich. Eine Verkürzung der Ticlopidin-Gabe auf 14 Tage scheint möglich, wodurch das Risiko für schwerwiegende Blutbildveränderungen gesenkt werden könnte. In einigen Zentren wird anstelle von Ticlopidin das möglicherweise weniger

Blutbildveränderungen verursachende Clopidogrel gegeben (6). Allerdings existieren zur Zeit keine kontrollierten Studien für die hier besprochene Indikation; eine Studie, die ASS/Ticlopidin mit ASS/Clopidogrel vergleicht, ist derzeit in Planung. Aufgrund der Ergebnisse der erwähnten Studien empfiehlt zum Beispiel auch das American College of Cardiology in einem Konsensus-Papier (3) die Therapie mit 325 mg ASS/d plus 2mal 250 mg Ticlopidin/d für die ersten 2 bis 4 Wochen nach PTCA-Stent-Implantation. In dem begleitenden Editorial weist E.J. Topol (5) darauf hin, daß der enorme Zuwachs der Stent-Implantationen den wirklich gesicherten Erkenntnissen deutlich vorausgeeilt ist. Bisher besteht der einzig sichere Vorteil der Stent-Implantation im Vergleich zur alleinigen PTCA darin, daß weniger Revaskularisationen des Zielgefäßes erforderlich sind, also ein "weicher Endpunkt". Dem steht ein "harter Endpunkt" gegenüber, nämlich eine – wenn auch aufgrund der insgesamt niedrigen Ereignisrate – nicht signifikante Zunahme von Todesfällen und akuten Myokardinfarkten. Es ist zu beachten, daß sich die Ergebnisse dieser randomisierten Studien auf die großen koronaren Gefäße und auf isolierte Stenosen beziehen. In der Praxis werden jedoch häufig auch kleinere und diffus arteriosklerotische Gefäße dilatiert. Der Autor gibt zudem die horrenden Kosten der Stent-Implantationen zu bedenken. Ein "Vorteil" der Stent-Implantation mag unter anderem auch in der Beruhigung der interventionell tätigen Kardiologen bestehen, die seiner Meinung nach zu Recht als "Medical-technology junkies" bezeichnet worden sind. **Fazit:** Eine gesicherte Indikation für die Implantation eines koronaren Stents nach PTCA ist bisher nur der drohende oder der akute Verschuß der betreffenden Koronararterie. Die optimale medikamentöse Therapie nach Implantation eines Stents besteht aus doppelt antiaggregatorischer Therapie mit lebenslang ASS und Ticlopidin (möglicherweise ist Clopidogrel besser) 2 bis 4 Wochen lang.

Literatur

- Schömig, A., et al. (Intracoronary **St**enting and **Ant**ithrombotic **R**egimen = ISAR): N. Engl. J. Med. [1996, 334, 1084](#).
- Leon, M.B., et al. (**ST**ent **Ant**icoagulation **R**estenosis **S**tudy = STARS): N. Engl. J. Med. [1998, 339, 1665](#)
- Holmes, D.R., et al.: J. Am. Coll. Cardiol. [1998, 32, 1471](#).
- Erbel, R., et al.: N. Engl. J. Med. [1998, 339, 1672](#).
- Topol, E.J.: N. Engl. J. Med. [1998, 339, 1702](#).
- [AMB 1998, 32, 84](#).

Tabelle 1
Antithrombotische Therapie nach intrakoronarer Stent-Implantation (nach 2)

Therapie/ Ergebnisse	ASS n = 557	ASS plus Warfarin n = 550	ASS plus Ticlopidin n = 546
Primärer Endpunkt erreicht*	20 (3,6%)	15 (2,7%)	3 (0,5%)
Angiographisch Thrombose	16 (3,1%)	15 (2,7%)	3 (0,5%)
Erneuter Myokardinfarkt	15 (2,7%)	11 (2,0%)	3 (0,5%)
Blutungs komplifikationen	10 (1,8%)	34 (6,2%)	30 (5,5%)

* = Tod, Notwendigkeit zur Revaskularisation der Zielläsion, angiographisch gesicherte Thrombose oder Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff