



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 6006920 Fax: 0211 60069267 mail : info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 60069261 Fax: 0211 60069271 mail : presse@dgk.org

Pressemitteilung

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: >Presstext DGK 9/2007<

**Abschließende klinische, angiografische und
ultrasonografische Ergebnisse der BRADES-Studie:
Vergleich zwischen intrakoronarer Beta-Brachytherapie
mit 90Sr/90Y- und Sirolimus-freisetzenden Stents
zur Behandlung der In-Stent-Restenose**

PD Dr. Thomas M. Schiele, München

Die koronare Stent-Implantation ist als Standardtherapie der koronaren Herzerkrankung etabliert. Im Zuge der Ausweitung der Indikationsstellung hin zu immer komplexeren Koronarmorphologien und Patienten mit hoher Komorbidität hat allerdings die Häufigkeit der In-Stent-Restenose nach Implantation von unbeschichteten Stents deutlich zugenommen und beträgt dann bis zu 60 Prozent. Weltweit müssen derzeit jährlich etwa 250 000 In-Stent-Rezidive therapiert werden.



PD Dr. Thomas M. Schiele

Die Behandlung der In-Stent-Restenose mittels alleiniger Ballonangioplastie ist zwar technisch einfach durchführbar, jedoch mit inakzeptablen erneuten Wiedereinengungsraten von etwa 50 Prozent verbunden. Aus diesem Grunde wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, um die Langzeitergebnisse nach Angioplastie der In-Stent-Restenose zu verbessern. Es zeigte sich jedoch, dass ungeachtet des verwendeten Instruments (Cutting-Balloon, direktionale koronare Atherektomie, Hochfrequenzrotablation etc.) eine jegliche rein mechanische Angioplastie nicht zu einer relevanten Senkung der erneuten Restenoserate im Stent führte. Erst die

Kombination einer mechanischen Angioplastie mit einer effektiven Hemmung der Neo-Intima-Formation erbrachte signifikante Fortschritte. In mehreren großen randomisierten Studien konnte an insgesamt mehreren tausend Patienten gezeigt werden, dass eine adjuvante intrakoronare Bestrahlung mit Beta- oder Gamma-Strahlen die erneute Restenoserate nach Angioplastie des In-Stent-Rezidives konsistent – im Wesentlichen auch über alle, auch komplexe Subpopulationen hinweg – um die Hälfte, absolut betrachtet also etwa um 25 Prozent, reduzieren konnte. Basierend auf diesen Befunden avancierte die koronare Bestrahlungstherapie zur Standardtherapie der In-Stent-Restenose. Allerdings hat diese auch Limitationen, vor allem im hohen logistischen Aufwand, dem Auftreten von späten Restenosen und Restenosen außerhalb der Zielläsion sowie in späten Stentthrombosen.

Daher wurden die im Jahre 2002 eingeführten Medikamenten-freisetzenen Stents – die an De-novo-Stenosen eine eindrucksvolle Reduktion der Restenoserate auf durchschnittlich unter zehn Prozent mit sich brachten – verständlicherweise auch rasch für die Behandlung des In-Stent-Rezidivs verwendet. In beobachtenden und retrospektiven Pilotstudien anderer Autoren und nach eigenen Untersuchungen konnten Hinweise dafür gewonnen werden, dass Sirolimus-freisetzende Stents eine gegenüber der intrakoronaren Brachytherapie nochmals leistungsfähigere Hemmung der Neo-Intima-Formation mit sich bringen und so die Inzidenz erneuter Wiedereinengungen von etwa 25 Prozent noch weiter auf etwa 10 bis 15 Prozent – was fast mit der Rate nach Implantation in De-novo-Stenosen vergleichbar ist – senken können.

Zur Bestätigung der vielversprechenden Voruntersuchungen führten wir die hier vorgelegte prospektive, randomisierte Vergleichsstudie zwischen einer intrakoronaren Beta-Bestrahlungstherapie (VBT) mit $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ (Beta-RailTM, NovosteTM) an 44 und der Implantation von ausschließlich Sirolimus-freisetzenden Stents (DES) (CypherTM, CordisTM) an 47 Patienten durch. Behandelt wurden symptomatische In-Stent-Restenosen in nativen Koronararterien mit einem Stenosegrad von 50 bis 100 Prozent und ausschließlich diffuser Restenose-Morphologie (Mehran Klasse II oder IV). Wesentliche Ausschlusskriterien bestanden im Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms, bei Kontraindikationen für eine antikoagulatorische oder antithrombozytäre Therapie, von Hauptstamm- oder echten Bifurkationsläsionen sowie bei schweren Verkalkungen der Koronararterien.

Abgesehen von einer höheren Prävalenz von totalen Gefäßverschlüssen in der DES-Gruppe (22,4 vs. 4,1 %; $p = 0,03$) unterschieden sich die klinischen, angiografischen und sonografischen Basischarakteristika beider Gruppen nicht. Die absolute Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren war in beiden Gruppen hoch, der Referenzlumendiameter war relativ klein ($2,80 \pm 0,52$ mm), und die Läsionslänge war überdurchschnittlich groß ($20,45 \pm 12,46$ mm). Die Angioplastie einschließlich der Stent-in-Stent-Implantation war in allen Fällen erfolgreich und frei von jeglichen intra- oder perihospitalen Komplikationen. Die Implantation von DES führte zu einem höheren akuten angiografischen Lumengewinn ($2,08 \pm 0,55$ vs. $1,46 \pm 0,70$, $p < 0,0001$) und zu einem größeren postprozeduralen minimalen Lumendiameter (MLD) ($2,78 \pm 0,47$ vs. $2,33 \pm 0,54$; $p < 0,0001$) in der Zielläsion, verglichen mit der VBT-Gruppe. Nach sechs Monaten zeigte sich ein geringerer später Lumenerlust an der Zielläsion in der DES-Gruppe ($0,14 \pm 0,35$ vs. $0,36 \pm 0,79$ mm, $p=0,02$). Dies führte zu einem größeren Netto-Lumengewinn ($2,03 \pm 0,61$ vs. $0,86$

$\pm 1,14$, $p = 0,001$). Aufgrund eines relevanten Edge-Effektes (Einengung an der der Zielläsion benachbarten Zielgefäßposition) in der VBT-Gruppe kam es zu einem signifikant geringeren Lumenverlust am Zielgefäß in DES ($0,01 \pm 0,32$ vs. $0,31 \pm 0,82$ mm; $p = 0,001$). Aus diesem Grunde waren sowohl die erneute angiografische Restenoserate (2,0 vs. 25,0 %; $p < 0,0001$) als auch die Rate erneuter Revaskularisationsmaßnahmen an der Zielläsion (2,0 vs. 10,4 %; $p = 0,025$) in der DES-Gruppe signifikant niedriger. Ähnliches galt für die Restenoserate (4,1 vs. 35,4 %; $p < 0,0001$) und die Revaskularisationsrate (4,1 vs. 25,0 %; $p = 0,03$) des gesamten Zielgefäßes.

Die Analyse mittels intravaskulärem Ultraschall ergab – konsistent mit den angiografischen Resultaten – eine größere Querschnittsfläche (CSA) des Lumens nach der Indexprozedur in der DES-Gruppe ($7,67 \pm 1,5$ mm² vs. $6,54 \pm 1,7$ mm², $p < 0,0001$). Aufgrund einer geringer ausgeprägten Neo-Intima-Formations-CSA ($0,13 \pm 0,5$ mm² vs. $0,68 \pm 0,8$ mm², $p < 0,0001$) resultierten größere Lumendimensionen beim Follow-up in der DES-Gruppe ($7,54 \pm 2,0$ mm² vs. $5,86 \pm 2,1$ mm², $p < 0,0001$). Am Referenzsegment von DES kam es zu einer geringeren Zunahme der Plaque- und Media-CSA in DES ($0,79 \pm 0,8$ mm² vs. $0,90 \pm 1,2$ mm², $p = 0,051$). Im Verlauf zeigte sich dann eine signifikant geringere Plaque- und Media-CSA in DES ($7,38 \pm 6,3$ mm² vs. $9,39 \pm 7,8$ mm², $p = 0,001$).

Zusammenfassend ließ sich in diesem randomisierten Vergleich einer intrakoronaren Beta-Brachytherapie und einer Sirolimus-Stent-Implantation zur Behandlung der In-Stent-Restenose zeigen, dass DES sowohl angio- als auch sonografisch zu einem besseren akuten Lumengewinn und einer niedrigeren Neo-Intima-Formation führen als VBT und daraus im Verlauf überlegene Lumendimensionen resultieren. Darüber hinaus fehlte – im Gegensatz zu VBT – ein relevanter Edge-Effekt in der DES-Gruppe vollständig. Konsekutiv waren sowohl an der Zielläsion als auch im gesamten Zielgefäß die Raten an Restenose und erneut notwendiger Revaskularisation bei DES signifikant niedriger. Daher kann die Implantation von Sirolimus-Stents einer Bestrahlungstherapie zur Behandlung der In-Stent-Restenose als koronar-morphologisch und klinisch überlegen angesehen werden.