

Behandlung der Stentthrombose im HerzZentrum Völklingen

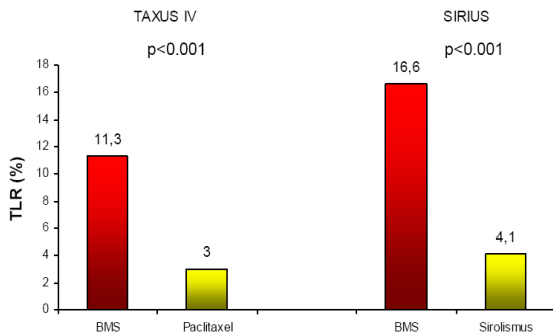


F. Gatto, Medizinische Klinik I Kardiologie/Angiologie

Zur Stentimplantation stehen heute Metallstents (BMS) und medikamentenbeschichtete Stents (DES) zur Verfügung.

Durch die DES wird im Vergleich zu BMS die Restenoserate und die Rate erneuter Revaskularisationsmaßnahmen signifikant verringert.

Erneute Revaskularisation (TLR) nach 9 Monaten



Da Stents ein Fremdkörper sind, kommt es lokal zu einer gesteigerten Thrombozytenanposition. Diese hält so lange an, bis der Stent endothelialisiert ist. Die Hauptkomplikation nach einer Stentimplantation ist die Stentthrombose.

Unbeschichtete Stents sind in der Regel innerhalb von vier Wochen vollständig endothelialisiert. Durch die Implantation medikamentenbeschichteter Stents wird über die Hemmung der Neointimproliferation eine Reduktion der Restenose erreicht. Allerdings wird auch die Endothelialisierung gehemmt. Das ist mit einem prolongierten Risiko einer Stentthrombose verbunden. Ohne Thrombozytenaggregationshemmung tritt in 20% der Fälle eine Stentthrombose auf. Stentthrombosen führen oft zu großen Infarkten, von denen ein Drittel bis die Hälfte tödlich verläuft. Eine Thrombozytenaggregationshemmung nach Stentimplantation ist daher unumgänglich. Die duale Hemmung mit ASS und Clopidogrel (früher mit Ticlopidin) hat sich als beste Therapie erwiesen, um Stentthrombosen zu vermeiden (2).

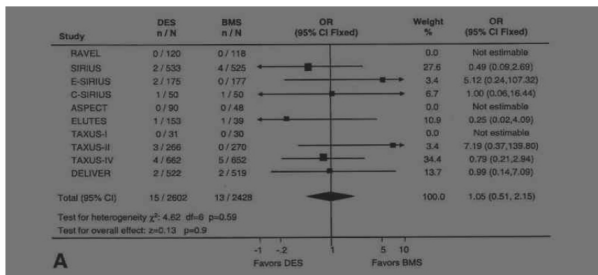
Vorgehen des HerzZentrums Völklingen nach Stentimplantation:

BMS- Implantation: ASS 300mg und 75mg Clopidogrel für 4 Wochen, danach alleinige Gabe von ASS 100mg

DES-Implantation: ASS 300mg und 75mg Clopidogrel für 4 Wochen, dann ASS 100mg und Clopidogrel 75mg über 6 Monate, danach alleinige Gabe von ASS 100mg

Unter der dualen Thrombozytenaggregationshemmung treten trotzdem in ca. 1% der Fälle Stentthrombosen auf.

Das Risiko für das Auftreten unter dualer Hemmung ist für BMS und DES vergleichbar groß.



Auftreten von Stentthrombosen nach BMS und DES-Implantation (3)

Ursachen für das Auftreten von Stentthrombosen trotz Therapie sind einerseits technische Ursachen (unvollständige Stententfaltung, verbleibende Dissektion nach Stentimplantation, etc.); andererseits eine unzureichende Plättchenhemmung infolge einer Resistenz gegenüber der Thrombozytenaggregationshemmer ASS und Clopidogrel. Hier scheint vor allem die ASS-Resistenz eine wichtige Rolle zu spielen (5). Diese tritt bei 5-45% der Patienten auf. Liegt eine ASS-Resistenz vor, kann diese durch eine Erhöhung der ASS-Dosis nicht immer zuverlässig behoben werden. Bei 4-30% der Patienten tritt eine unzureichende Clopidogrelwirkung auf. Eine Verdoppelung der Dosis kann hier hilfreich sein.

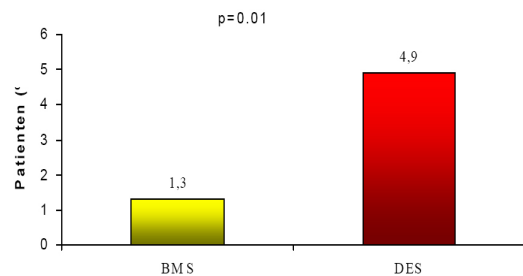
Vorgehen des HerzZentrums Völklingen nach Auftreten einer Stentthrombose innerhalb 4 Wochen nach BMS oder innerhalb 6 Monate nach DES unter dualer Thrombozytenaggregation:

- erneute Rekanalisation
- täglich 300mg ASS und 150mg Iscover (2x1 Tbl.) für 1 Jahr
- ASS Resistenzbestimmung

Mit zunehmender Patientenzahl, die einen DES erhalten, und steigender Nachbeobachtungszeit, nehmen die Bedenken bezüglich der Sicherheit der DES zu. Diese beruhen darauf, dass bei DES nach Absetzen von Clopidogrel (nach sechs Monaten) vermehrt Stentthrombosen beobachtet wurden.

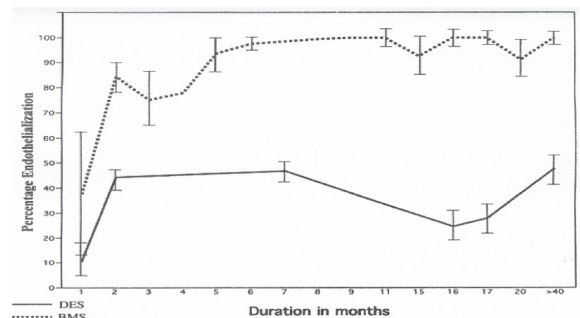
In der BASKET-LATE Studie (4) wurden 746 Patienten, die randomisiert entweder einen BMS oder DES erhielten, 12 Monate nach Absetzen von Clopidogrel nachbeobachtet. Stentthrombosen in der DES-Gruppe traten zweimal häufiger auf als in der BMS-Gruppe. Diese traten bis zu einem Jahr nach Absetzen von Clopidogrel auf. Die beiden klinischen Ereignisse bestehend aus Myokardinfarkt und kardial bedingtem Tod wurden signifikant häufiger in der DES-Gruppe beobachtet.

BASKET-LATE: komb. Endpunkt



Als mögliche Ursachen für das vermehrte Auftreten von sehr späten Stentthrombosen und den damit verbundenen klinischen Ereignissen werden diskutiert:

- 1) Eine unvollständige Endothelialisierung der DES nach sechs Monaten durch die medikamentöse, zytostatische Hemmung. Nach Joner ist die Hälfte der DES, bei Patienten, die in dieser Zeit verstorben sind, auch nach 40 Monaten nicht vollständig endothelialisiert (1; siehe Abbildung).
- 2) Eine Fehlfunktion des Endothels, welche unter Medikamenteneinfluss gebildet wurde.
- 3) Entwicklung einer funktionsgestörten neuen Intimaschicht durch entzündliche Reaktion auf die bislang verwendeten Polymere.
- 4) Späte Malapposition des Stents durch eine andere Gefäßremodelling als bei BMS.
- 5) Späte Ablösung des Endothels aufgrund ungeklärter Mechanismen.



Vorgehen des HerzZentrums Völklingen nach Auftreten einer Stentthrombose 6 Monate und später nach einer DES-Implantation, also nach Absetzen von Clopidogrel:

- erneute Rekanalisation
- täglich 300mg ASS und 75mg Clopidogrel für 4 Wochen, danach täglich 100mg ASS und 75mg Clopidogrel lebenslang
- ASS Resistenzbestimmung

Welche Konsequenzen ergeben sich derzeit aufgrund der Ergebnisse der BASKET-LATE Studie?

Nachteil der DES trat in der BASKET-LATE Studie hauptsächlich bei großen Gefäßen auf. In Gefäßen mit hohem Restenoserisiko zeigte sich auch in BASKET-LATE ein Vorteil der DES nicht nur bzgl. erneuter Revaskularisationsmaßnahmen, sondern auch bzgl. der Reduktion der Inzidenz von Tod und Infarkt im Vergleich zu BMS.

Daher ergeben sich aus der Sicht des HerzZentrums derzeit folgende Indikationen zur DES-Implantation:

De-Novo-Läsionen:

- Allgemein Stenosen mit einem hohem Restenoserisiko
- Gefäße <3mm Durchmesser, falls hier überhaupt eine Interventionsindikation besteht
- Bei Diabetes mellitus auch Gefäße >3mm Durchmesser
- Stenosen mit hohem Restenoserisiko (ostiale RCA und LAD)

Restenose:

- Bei unzureichendem Ergebnis nach Ballondilatation einer ersten Restenose
- Bei einer zweiten Restenose, falls ein operatives Vorgehen nicht in Betracht kommt

Literatur:

- 1)Joner M et al. Pathology of drug eluting stents in humans. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 193-202
- 2)Leon MB et al. A clinical trial comparing three antithrombotic drug regimes after coronary artery-stenting. Stent Anticoagulation Study Investigators (STARS) N Engl J Med 1998; 339: 1665-1671
- 3)Moreno R et al. Drug-eluting stent thrombosis. Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. J Am Coll Cardiol 2005; 45:954-959
- 4)Pfisterer M.: BASKET-LATE Trial. Late breaking trials, Jahrestagung des American College of Cardiology, ACC, Atlanta, März 2006.
- 5)Wenaweser P. et al. Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1748-1752