

Verengung der Herzkranzgefäße: Aktuelle Therapieoptionen – Chancen und Risiken

Bruno Scheller, Ulrich Speck*

Klinik für Innere Medizin III (Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin; Direktor: Prof. Dr. Michael Böhm), Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

*Experimentelle Radiologie, Institut für Radiologie, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin, Berlin

1. Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen mittels Katheterverfahren

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in den westlichen Ländern. Angina Pectoris oder der Herzinfarkt sind die typischen Symptome von Verengungen der Herzkranzgefäße. Zur Behandlung werden heutzutage neben Medikamenten überwiegend Katheterverfahren eingesetzt. Andreas Grüntzig führte 1977 in Zürich und Frankfurt erstmals am Menschen Erweiterungen von Herzkranzarterien mittels Ballonkatheter durch (perkutane transluminale Koronarangioplastie, PTCA). Die breite Einführung der koronaren Stents seit Mitte der 90iger Jahre führte zu einer Erweiterung der Möglichkeiten in der interventionellen Kardiologie. Bei einem Stent handelt es sich um ein mittels Ballonkatheter implantierbares Metallgeflecht aus Edelstahl oder Kobalt-Chrom, welches durch seine Radialsteifigkeit nach Expansion in der Koronararterie den initialen Lumengewinn durch die PTCA verbessert. Eventuell auftretende Dissektionen (Einrisse) der Gefäßinnenwand werden fixiert. Allein in der Bundesrepublik Deutschland werden derzeit mehr als 750.000 diagnostische Herzkatheteruntersuchungen sowie ca. 270.000 Koronarinterventionen jährlich durchgeführt. Weltweit beträgt die Zahl therapeutischer Gefäßdilataationen am Herzen und in anderen Lokalisationen pro Jahr mehr als 2 Millionen.

2. Problem der Wiederverengung (Restenose)

Neben den akuten thrombotischen Komplikationen (Gerinnselbildung) ist in der interventionellen Kardiologie die Entwicklung einer Restenose (Wiederverengung der Herzkranzarterie) nach PTCA oder Stentimplantation das wichtigste Problem. Die Wiederverengung tritt in der Regel innerhalb von 4 bis 9 Monaten auf.

3. Medikamentenbeschichtete Stents

Bisherige Konzepte zur Verhinderung und Behandlung der Restenose beinhalten die verzögerte Freigabe wachstumshemmender Medikamente an die Gefäßwand über mehrere Wochen. Arzneimittelfreisetzende Stents (Drug Eluting Stents, DES) bestehen aus einem konventionellen Stent mit einer Polymerbeschichtung, die den antiproliferativen Wirkstoff enthält. Es handelt sich dabei um Regulatoren des Zellzyklus mit dem Ziel, das Wachstum der glatten Gefäßmuskelzellen zu hemmen. DES haben zu einer deutlichen Reduktion der Restenoserate geführt. Nachteile sind die unverzichtbare Implantation des Stents, die begrenzte Wiederholbarkeit (Stent in Stent) sowie eine ungleichmäßige Verteilung des wachstumshemmenden Medikamentes in der Gefäßwand. Die Behandlung eines wieder verengten Stents mit einem zweiten, mit einem Arzneimittel beschichteten Stent hat zur Folge, dass sich in einer Herzkranzarterie mehrere Schichten Metall befinden. Es konnte gezeigt werden, dass die eingesetzten Polymere auf dem Stent über chronische Entzündungsreaktionen zu einer verzögerten Restenosierung führen können.

Wichtigstes Problem ist die verzögerte oder fehlende Endothelialisierung der Stentstreben (Überzug des Metalls mit einer feinen Zellschicht), weshalb die Patienten langfristig die Blutgerinnung hemmende Medikamente einnehmen müssen. Aufgrund dieser Limitationen und von vermehrten Berichten über späte Stentthrombosen (plötzlicher Verschluss des Stents durch Blutgerinnsel) gerieten die DES in den letzten Monaten in die Kritik.

4. Alternative Verfahren zur Verminderung der Restenose

Seit Ende 1999 besteht eine enge Forschungsk Kooperation zwischen der Experimentellen Radiologie in Charité Mitte, Berlin (Ulrich Speck) und der Klinik für Innere Medizin III in Homburg (Bruno Scheller) zur Erforschung alternativer Verfahren zur lokalen Medikamentenapplikation in Gefäßen. Die Entwicklungen beruhen auf der überraschenden Entdeckung, dass eine lang anhaltende Hemmung der Restenose keine fortdauernde Arzneimittelfreisetzung erfordert. Der mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter (DEB) ist ein neuartiger, innovativer Ballonkatheter zur Behandlung von Herzkranzgefäßen und anderen Gefäßen. Wird der DEB zur Erweiterung verengter Arterien eingesetzt, so wandert der wachstumshemmende Wirkstoff während der einmaligen Dilatation von 30 bis 60 Sekunden in die Gefäßwand. Dies führt einerseits zu einer ausgeprägten Hemmung der unerwünschten Wiederverengung, andererseits verbleiben im Gegensatz zum DES keine Wirkstoffe und Polymere zurück, die das Einheilen verhindern. Im Gegensatz zum DES wird die gesamte behandelte Gefäßwand gleichmäßig dem Medikament ausgesetzt.

Die PACCOATH ISR I Studie war die erste Untersuchung am Menschen mit dem Paclitaxel beschichteten Ballonkatheter. Ziel der randomisierten, doppelblinden klinischen Multizenterstudie unter Leitung der Homburger Wissenschaftler war der Vergleich eines Paclitaxelbeschichteten Ballonkatheters mit einem konventionellen Ballonkatheter bei der Behandlung der koronaren In-Stent Restenose (ISR). Primärer Endpunkt war der angiographische Lumenverlust (late lumen loss) nach sechs Monaten. 52 Patienten an den kardiologischen Abteilungen von fünf deutschen Universitätskliniken (Homburg/Saar, Freiburg, Berlin Charité Mitte und Charité Virchow, Mannheim) nahmen an der Studie teil. Nach sechs Monaten zeigte sich in der Kontrollgruppe ein mittlerer Lumenverlust von 0,74 Millimetern bei einer erneuten Restenoserate von 43 Prozent. Der mittlere Lumenverlust war mit dem beschichteten Ballonkatheter auf 0,03 Millimeter hochsignifikant vermindert. Die Restenoserate betrug lediglich fünf Prozent. Auch musste sich keiner der Patienten der PACCOATH Gruppe innerhalb eines Jahres einem erneuten Eingriff unterziehen, während dies bei jedem vierten der Patienten in der Kontrollgruppe erforderlich war. Die Arbeit erschien im November 2006 im New England Journal of Medicine und wurde mit Preisen von Fachgesellschaften und Stiftungen ausgezeichnet. Ähnlich gute Ergebnisse zeigte am Herzen die nachfolgende ISR II Studie.

5. Ausblick

Die Entwicklung medikamentenbeschichteter Stents stellt erst den Anfang einer neuen Entwicklung zur Behandlung von Gefäßkrankheiten dar. Mit unseren Untersuchungen konnten wir erstmals im Menschen zeigen, dass eine langfristige Hemmung der Restenose auch mit einer kurzzeitigen Medikamentenapplikation zu erzielen ist. Die mit Arzneimittel beschichteten Ballonkatheter stellen gegenwärtig die am weitesten entwickelte und möglicherweise bessere Alternative zu den DES dar. Der beschichtete Ballonkatheter erlaubt eine Vorbeugung und auch Behandlung der Restenose unabhängig von einer Stent-Plattform und ermöglicht eine Überwindung der Nachteile beschichteter Stents. Es eröffnen sich neue Perspektiven in der Behandlung der Herzkranzgefäße.