



Neue Ansätze in der Revaskularisationstherapie

Die Wiederherstellung und die Bewahrung einer ausreichenden myokardialen Durchblutung sind die zentralen Zielsetzungen in der KHK-Therapie. Neben den konventionellen Methoden wie PTCA, Stent und Bypass-Operation zeichnen sich neue vielversprechende Therapieoptionen ab, wie anlässlich eines internationalen Symposiums in Wien zu erfahren war.

Brachytherapie und coated Stents

Als Faustregel kann man annehmen, dass rund ein Drittel aller Stent-Patienten eine angiographisch nachweisbare In-Stent-Restenose entwickelt und bei zwei Drittel dieser Patienten (= ca. 20% aller Patienten) eine weitere Revaskularisation notwendig ist. Als Strategie der Wahl bei diesen

Patienten gilt die Anwendung antiproliferativer Therapieprinzipien, die in Form einer Strahlungsquelle oder einer zytotoxischen Substanz appliziert werden. Als Trägermedium wird entweder ein intrakoronares Afterloading-System oder der Stent selbst verwendet. Die Afterloading-Systeme finden praktisch ausschließlich in der Brachytherapie Verwendung, während der Stent sowohl für

radioaktive Quellen als auch für zytotoxische Substanzen (oder andere Wirkstoffe) als Trägermedium herangezogen wird. Grundsätzlich verfolgt man mit der Anwendung von sog. coated Stents drei Zielsetzungen. Zum einen soll die Biokompatibilität verbessert werden, zum anderen sollen damit antithrombotische, aggregationshemmende oder antiproliferative Substanzen appliziert werden. Die umfangreichsten klinischen Erfahrungen liegen derzeit mit der klassischen Brachytherapie und mit Paclitaxel-bestückten Stents vor.

In der Brachytherapie mit Afterloading-Systemen kann man bereits auf 6 randomisierte, placebokontrollierte Studien verweisen, an denen mehr als 1.300 Patienten teilgenommen haben. Vier Studien (SCRIPPS-1, WRIST, Long-WRIST, Gamma-1) wurden mit Gamma-Strahlern durchgeführt und in zwei Studien (START, INHIBIT) wurden Beta-Strahler verwendet. Was die Ergebnisse anbelangt, stellen sie sich sehr konsistent dar, d.h. in allen Studien wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikanter Vorteil zugunsten der Brachytherapie nachgewiesen.

Bei den Paclitaxel-bestückten Stents bedient man sich eines Zytostatikums, das in der Onkologie schon seit langem für die Behandlung solider Tumoren (Ovarialkarzinom, Brustkrebs



S. Silber: „Die ersten Erfahrungen mit dem Paclitaxel-bestückten NIRx-Stent sind sehr positiv zu beurteilen und definitive Aufschlüsse über den möglichen Stellenwert dieses Systems darf man sich von einer derzeit in Deutschland laufenden Multicenterstudie erwarten.“

Fotos: Universimed



M. Palasis: „Für die intramyokardiale Verabreichung von angiogenetischen Wachstumsfaktoren eignet sich sehr gut das Stiletto-System, mit dem eine präzise endokardiale Injektion möglich ist.“



W. van der Giessen: „Die präliminären Ergebnisse mit dem RF-PMR-System sind vielversprechend. Im Vergleich zu anderen myokardialen Revaskularisationsmethoden scheint die RF-PMR also offensichtlich zu ähnlichen Ergebnissen zu führen.“



Abb. 1: Katheterspitze des Stiletto-Systems (Boston Scientific)

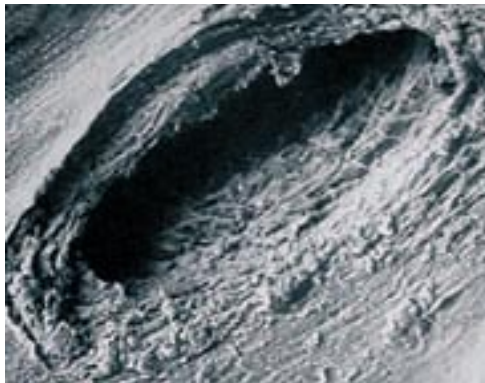


Abb. 2: Krater im Myokard (vom Endokard aus gesehen) nach Behandlung mittels RF-PMR

u.a.) verwendet wird. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Paclitaxel für die Anwendung bei In-Stent-Restenosen gut geeignet erscheint. In vitro wurde eine Hemmung der Proliferation und Migration glatter Muskelzellen nachgewiesen und im Tierexperiment konnte eine Hemmung der Neointima-Formation nach Durchführung einer Ballon-Angioplastie beobachtet werden. Interessant ist weiters, dass es nach einer experimentell induzierten Gefäßüberdehnung unter dem Einfluss von Paclitaxel zu einer Vergrößerung des Gefäßdurchmessers kommt. Eine entscheidende Bedeutung für die Wirksamkeit eines Paclitaxel-Stents dürfte der Dosierungsmodus haben. Wird Paclitaxel in hoher Dosis rasch freigesetzt, zeigt sich bezüglich der Hemmung der Neointima-Formation ein Vorteil gegenüber einer „low dose/slow release“-Strategie. Allerdings scheint die hohe Dosis bei rascher Freisetzung mit einer verzögerten Reendothelialisierung und einem

erhöhten Thrombose-risiko einherzugehen. Als Kompromiss aus diesen Ergebnissen könnte man sich also vorstellen, eine hohe Dosis mit retardierter Freisetzung zu verabreichen.

Klinische Verwendung im Rahmen von Studien findet Paclitaxel im NIRx-Stent von Boston Scientific. Die ersten anekdotischen Erfahrungen sind sehr positiv zu beurteilen und definitive Aufschlüsse über den möglichen Stellenwert dieses Systems darf man sich von einer derzeit in Deutschland laufenden Multicenterstudie erwarten.

Als Alternative zu Paclitaxel werden auch andere antiproliferative Substanzen untersucht. Taxen ist ein Paclitaxel-Derivat und wird mit dem Quanam-Stent verabreicht. Rapamycin ist ein zytostatisch aktives Antibiotikum, das im Cordis BX-Stent verwendet wird.

Gentherapie

In der Behandlung der koronaren Herzkrankheit zeichnen sich für die Gentherapie gegenwärtig drei konkrete Anwendungsgebiete ab: die Restenose nach einer perkutanen Revaskularisation, der Wiederverschluss nach einer koronaren Bypass-Operation und die schwere KHK, die mit herkömmlichen Methoden nicht zu behandeln ist. Eines der entscheidenden Kriterien für den Erfolg einer Gentherapie ist die Transfection des gewünschten Gens. Verwendet man das

reine Plasmid, ist die Transfectionseffizienz äußerst gering und der therapeutische Erfolg entsprechend unbefriedigend. Wesentlich effizienter ist die Transfection, wenn man als Trägermedium Adenoviren verwendet. Allerdings läuft man dabei Gefahr, unerwünschte immunologische bzw. entzündliche Reaktionen zu induzieren. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das Plasmid an Liposomen zu binden, wobei aber der Nachteil darin besteht, dass es zu einer breit gestreuten Gen-Expression kommen kann.

Was die Applikationstechnik betrifft, sind je nach Indikationsstellung unterschiedliche Anforderungen zu erfüllen. Für die Behandlung von Restenosen steht mit dem Remedy-Katheter bereits ein ausgefeiltes System zur Verfügung. Damit ist es möglich, bei niedrigem Volumen und niedrigem Ballondruck eine hohe Transfectionsrate zu erzielen. Außerdem wird dank der Polymerbeschichtung der Substanzverlust in Seitenäste des Koronargefäßsystems minimiert. Für therapieresistente KHK-Pati-



Boston Scientific Ges.m.b.H
Handelskai 388/521/A
A-1020 Wien
Telefon: +43 1 726 30 05 1022
Fax: +43 1 726 30 05 30
E-Mail: klumppm@bsci.com

Klinische Wirksamkeit der PMR im Vergleich

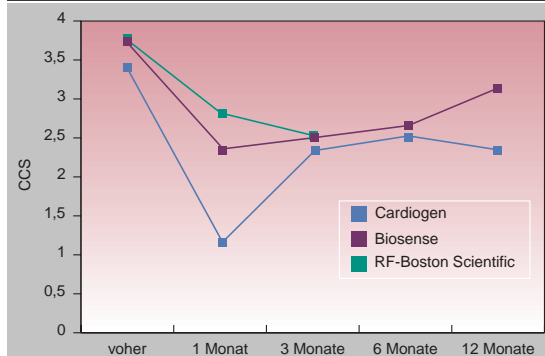


Abb. 3: Mittlerer Schweregrad der Angina pectoris (CCS-Klassifikation) vor und nach Behandlung mit unterschiedlichen myokardialen Revaskularisationsmethoden



Abb. 4: Dispatch Koronar-Infusionskatheter von Boston Scientific. Ein Ballonkatheter zur exakt platzierten Verabreichung von Medikamenten.

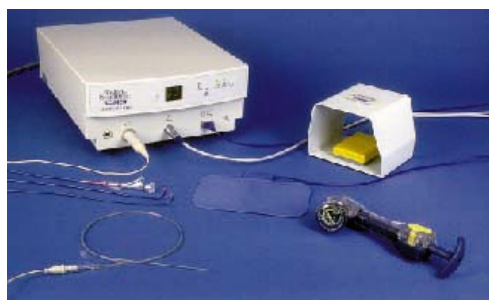


Abb. 5: RF-PMR Konsole

enten bietet sich als vielversprechende Option eine angiogenetische Therapie an. Dabei wird das Gen eines angiogenetischen Wachstumsfaktors (z.B. VEGF = vascular endothelial growth factor) ins Myokard appliziert, um die Neubildung von Blutgefäßen

anzuregen. Für die Verabreichung eignet sich sehr gut das Stiletto-System (Boston Scientific, Abb. 1), mit dem eine präzise endokardiale Injektion möglich ist.

Eine wichtige Voraussetzung für den Therapieerfolg ist die Virus-Kompatibilität des Systems. Bei Verwendung herkömmlicher Materialien kommt es bereits innerhalb einer halben Stunde zur fast vollständigen Inaktivierung des Virus. Mit dem Stiletto-Katheter der zweiten Generation kann dieser Prozess aber unterdrückt werden. Dies ist insofern enorm wichtig, als die Virus-Konzentration für die Transfectionseffizienz eine entscheidende Rolle spielt.

Eine weitere wichtige methodologische Fragestellung betrifft den richtigen Ort der Applikation, d.h. ob die Injektion in ischämische oder nichtischämische Myokardbezirke erfolgen soll. Experimentellen Studien zufolge dürfte es nicht notwendig sein, das Gen gezielt ins ischämische Myokard einzubringen.

VEGF ist nicht nur als Angiogenesefaktor von therapeutischem Interesse, sondern könnte auch in

der Prävention von Restenosen nach einer perkutanen Intervention eine Rolle spielen. Eine erste „Feasability-Studie“ hat gezeigt, dass nach lokaler Verabreichung von VEGF (in Form von Plasmid-Liposomen mittels Dispatch-Katheter) keinerlei Nebenwirkungen zu beobachten waren und VEGF im Plasma nicht nachgewiesen werden konnte.

Radio-Frequenz-Revaskularisation

Die Radio-Frequenz ist als Energiequelle nicht neu in der Medizin. In der revaskularisierenden Therapie blieb diese einfach anmutende Technologie aber lange Zeit unbeachtet. Das Wesen der RF-Revaskularisation besteht darin, über einen endokardialen Zugang im Myokard kleinste Krater zu setzen (Abb. 2), um so die Aussprossung neuer Blutgefäße zu induzieren. Nachdem das Myokard nicht zur Gänze perforiert wird, bezeichnet man diese Methode als partielle myokardiale Revaskularisation (PMR).

In einer internationalen Pilotstudie mit 32 Patienten wird derzeit die klinische Machbarkeit dieser Methode mit dem RF-PMR-System von Boston Scientific untersucht. Eine Zwischenauswertung hat gezeigt, dass nach 3 Monaten bei 7 von 12 Patienten eine Verbesserung der CCS-Klasse (von 3/4 auf 0/1/2) erzielt worden war. Im Vergleich zu anderen Methoden (Laser) scheint die RF-PMR also offensichtlich zu ähnlichen Ergebnissen zu führen (Abb. 3). Schwere kardiovaskuläre Komplikationen waren bei 2 von 17 Patienten berichtet worden. ●

Quelle:

Satellitensymposium der Firma Boston Scientific anlässlich des 3. Interdisziplinären Symposiums „Controversies on Coronary Revascularization“, 30. Nov. – 2. Dez. 2000, Wien

Tanatril neu
Rand wegnehmen - dient nur
als Stand