

Gefäßverkalkungen/Fachartikel

Gefäßverkalkungen können mit steigendem Lebensalter zu Beschwerden und Symptomen als auch zu schwerwiegenden Einschränkungen der Lebensqualität führen. Die Verkalkungen führen im Wesentlichen zu einer zunehmend enger werdenden Gefäß- bzw. Blutstrombahn und peripher davon zu Sauerstoffmangel. Verschließt sich ein arterielles Blutgefäß sind Krankheitsbilder wie der Herzinfarkt bei Verschluss der Herzkranzgefäße und der Schlaganfall bei Verschluss der Hirnarterien zu nennen.

An den Beinen ist die führende Gefäßerkrankung ebenso die Atherosklerose und man findet in der Literatur häufig die Abkürzung pAVK (= peripher arterielle Verschlusskrankheit).

Die pAVK als Erkrankung beinhaltet einen reduzierten Blutfluss und somit eine eingeschränkte Sauerstoffversorgung distaler gelegener Organanteile, die in den typischen Symptomen der pAVK münden: Schmerzen, eingeschränkte Mobilität und Gewebeverlust. Bei der höher- und somit schwerergradigen pAVK, ab Stadium III nach Fontaine-Ratschow, welches auch als CLI (critical limb ischemia oder kritische Extremitätenischämie) definiert ist, ist sowohl die Lebensqualität erheblich eingeschränkt als auch die Lebenserwartung deutlich reduziert (www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/S3_PAVK_15-11-30.pdf). Als Beispiel sei hier zitiert aus dem Kompetenznetzwerk pAVK: Die 5-Jahres-Überebensrate mit einer kritischen Extremitätenischämie (CLI) liegt mit unter 50% signifikant unterhalb der häufigen Malignomerkrankungen; wie z.B. Brust- oder Dickdarmkarzinome.

Im Vordergrund sollte die Beobachtung stehen, dass die Anzahl von Patienten mit pAVK weltweit signifikant ansteigend ist und somit auch der Anteil der Frauen, die an einer pAVK leiden. Im Lancet wurde bereits 2013 von Fowkes et al. eine Übersichtsarbeit publiziert, die einen Vergleich der weltweiten Prävalenz der pAVK zwischen den Jahren 2000 und 2010 erlaubt ^[1]

Die pAVK ist in ihrem Auftreten (sprich: Prävalenz) in den europäischen und nordamerikanischen Ländern erheblich gestiegen: Die weltweiten Zahlen für die pAVK lagen im Jahre 2010 bei 202 Millionen Betroffenen. Diese Prävalenz ist innerhalb der angegebenen 10 Jahre um 23% gestiegen. "Recent studies analyzed occlusive PAD in male patients and found that in the age group of 45-49 years, 3% of patients were symptomatic for PAD; moreover in the age group 70-75 years the figure was six times higher. As Europe currently has the highest proportion of older people in the world and is expected to preserve this leading position for the next 50 years, PAD will remain to be a serious issue." ^[1]

Die anatomisch und somit therapeutisch größte Herausforderung stellt bei der pAVK die Arteria femoralis superficialis (SFA) dar. Hier manifestieren sich mehrheitlich gravierende und behandelbare Stenosen und Verschlüsse. Die oberflächliche Oberschenkelarterie ist prädestiniert für Ausbildung der symptomatischen pAVK, da 2-etagig Bifurkationen vorhanden sind und andererseits (insbesondere im Adduktorenkanal) enorme Biege-, Stauchungs- und Rotations- sowie Scherkräfte auf die SFA einwirken. ^[2]

Die Erkrankungsrelevanz der pAVK, und sicherlich auch einer Zunahme atherosklerotischer Erkrankungen ansich, das steigende Lebensalter als auch ökonomische und industrielle Aspekte des globalen Marktes zur Behandlung dieser Erkrankung hat zu einer rasanten Entwicklung von multiplen Technologien sowohl bei der pAVK geführt. Am bekanntesten dürfte die Einbringung von Stents sein. Stents sind Metallgitterröhrchen, die sehr flexibel und biegsam aber auch stabil sind. Diese Stents werden zusammengefaltet in das Gefäß über einen Katheter eingebracht und entfalten sich dann zumeist über das Zurückziehen einer Hülle um das Gittermaterial. Sie bestehen in der überwiegenden Zahl der Stents aus einer Nickel-Titanium-Legierung kurz: Nitinol. Sie können unbeschichtet (im englischen „bare“) oder mit Medikamenten beschichtet sein („drug-eluting“ oder

„drug-covered“).

Betrachtet man die periphere Gefäßchirurgie und -medizin, fokussiert sich seit den 2000er Jahren das Interesse im Bereich der **endovaskulären Therapien** auf das Einbringen von neuen und innovativen Revaskularisationssystemen; d.h. Systeme innerhalb des Gefäß“rohres“, die die Einengungen aufdehnen bzw. auflösen können. Bei der pAVK ist die Behandlungsstrategie „endovascular first“ zum Standard geworden und erst in einem zweiten Schritt wird in den meisten Fällen offen traditionell operiert. Die Entwicklung neuer Technologien zur Revaskularisation, insbesondere der SFA, geht rasant vonstatten; so dass neben unbeschichteten Stents und Atherektomiesystemen auch unterschiedliche Medikamentenbeschichtungen als eine Resorbierbarkeit der eingebrachten Materialien heutzutage mit großem Interesse global weiterentwickelt wurden und werden.

Einige Aspekte zum Hintergrund dieser Technologieentwicklung: Basis bildet die Tatsache, dass die bis dahin als Standard verwendete Therapie der perkutan-transluminalen Ballonangioplastie (PTA oder auch POBA in der Literatur abgekürzt) durch die Intervention hohe Restenoseraten im behandelten Gefäßabschnitt initiierte. Angegeben wurden Restenoseraten von >70% nach einem Jahr. Somit wurden erste Stents der PTA gegenübergestellt. In der nachfolgenden Tabelle findet sich ein Überblick:

Tabelle 1: Zusammenfassung bisheriger Studien zu unbeschichteten femoropopliteal implantierten „bare metal“ Stents (BMS)

Studie	n=	Design	Läsionslänge/mm	Primärer Endpunkt	Ergebnis @12Monate
RESILIENT	134 LIFE stents	RCT Kontrolle: PTA	≤160	TLR PSVR>2.5	81.3%
STROLL	250 Smart stents	Nicht-randomisiert Single arm	≤150	TLR PSVR>2.0	81.7%
DURABILITY I	151 Everflex stents	Register	≤120	TLR PSVR>2.5	79%
SUPERA SFA	SUPERA stent	Register	≈90	TLR PSVR>2.4	85%
SUPERA 500	495 SUPERA stents	Register	≈126	TLR PSVR>2.4	84%
SUMMIT	EPIC stent	Register	≈69	TLR PSVR≥2.5	92%
MÜNSTER	441 BMS	Register	≈105	TLR	87.3% 80.3@24mo

aus DFG-Antrag (bis Phase II): StenDEB Full Proposal Juli 2014, E. Schönefeld

Eine der ersten Publikationen zur pAVK stammt aus Bern aus der Arbeitsgruppe von Frau Baumgartner ^{[3][4]} Man folgerte zunächst eine erkrankungsbedingte Unterrepräsentation von Frauen in den bisher untersuchten Kollektiven, wobei die übliche Verteilung innerhalb der Studienkollektive bei atherosklerotischen Gefäßerkrankungen 1/3 Frauen gegenüber 2/3 Männern umfasst. Unabhängig davon schienen Frauen jedoch schwerer erkrankt bei Therapiebeginn; d.h. sie befanden sich in einem höheren bzw. schwereren Stadium der Atherosklerose, waren meist älter und ihre Ergebnisse waren kurz- bis mittelfristig schlechter. Aus Österreich von Frau Bechter-Hugl folgte dann die Aufarbeitung der Beckenetape und ihrer Gefäße; also des weiter zentral gelegenen iliakalen Gefäßgebietes und die Versorgung mit iliakalen Stents bei Männern versus Frauen. ^[5] Auch hier ließen die Ergebnisse keine ursächlichen Schlussfolgerungen zu, jedoch war die rein deskriptive Betrachtung similär zu den Berner Ergebnissen um Frau Prof. Baumgartner. Auch in der Innsbrucker Arbeitsgruppe waren Frauen zu Therapiebeginn älter und schwerer erkrankt als die Männer des Kollektivs und auch ihr Outcome war kurz- und mittelfristig schlechter.

Bei der Erkrankung der **pAVK**, der peripher arteriellen Verschlusskrankheit, konnten mehrere Studien diese geschlechtsspezifischen Unterschiede verifizieren. Sie werden zum Teil kontrovers diskutiert.

Diese geschlechtsassoziierten Unterschiede spiegeln die Herausforderung der **Diagnostik und therapeutischen Konsequenz der pAVK** bei Frauen. Konsens ist das höhere Alter, das bei Frauen zu Therapiebeginn beziehungsweise zum Zeitpunkt der Intervention vorlag. Dazu kommt, dass Frauen nicht nur älter, sondern auch an einem weiter fortgeschrittenen Stadium der pAVK litten^{[6][7]} Ortman et al. konnten nachweisen, dass Frauen mit kritischer Extremitätenischämie (CLI critical limb ischemia) meist an einer schwereren und diffuseren Form der Atherosklerose litten als Männer, was auch bedeutet, dass Frauen ausgiebiger (zum Beispiel mehr Stents) und schwieriger zu behandeln sein müssten^[3]. Auch Lo et al. stellte in einer Studie aus dem Jahr 2014 fest, dass Frauen mit pAVK, die sich einem vaskulären Eingriff unterziehen ein fortgeschritteneres Stadium der Erkrankung präsentierten^[8] Die Ergebnisse sind konkordant zu den Studien, die in Münster durchgeführt wurden: Zum einen wurde 2013 ein Kollektiv mit endovaskulären Eingriffen gender-assoziiert subanalysiert und 2016 ein Kollektiv offener femoropoplitealer Eingriffe ausgewertet^{[9][10]}

Das Auftreten von **Risikofaktoren** bei Patienten mit pAVK offenbart ebenfalls Geschlechtersensibilität. Bei Männern zum Beispiel findet sich gehäuft ein höherer Nikotinkonsum im Vergleich zum weiblichen Kollektivanteil.

Kontrovers wird das Auftreten von Diabetes und pAVK assoziiert zum Geschlecht diskutiert. Während zum Beispiel unter anderem ein vermindertes Vorkommen von Diabetes bei Frauen beschrieb, postuliert Ortman et al. häufiger eine diabetische Zusatzerkrankung bei Frauen mit pAVK^{[3][6][7]}.

In ergebnis-orientierten Studien zeigte sich ein post-interventionell als auch postoperativ ein schlechteres Ergebnis bei Frauen mit pAVK^{[6][7]}.

2013 wurde im *Journal of Cardiovascular Surgery* eine Studie veröffentlicht, die innerhalb eines großen Kollektivs belgischer und Münsteraner Patienten/Innen die primäre femoropopliteale Stentimplantation evaluiert hat.^[9] Insgesamt wurden 517 Patienten/Innen zwischen September 2006 und August 2010 prospektiv in die Studie eingeschlossen. In einem statistischen Modell (Time-to-event Modell) erfolgte die Datenevaluation. Die Evaluation mit Stratifikation des Geschlechtseinflusses anhand einer Cox'schen Regressionsanalyse konnte aus dem gleichen Kollektiv 2015 publiziert werden^[10]. Primärer Studienendpunkt war die primäre Stentoffenheit. Sekundäre Endpunkte umfassten die sekundäre Offenheit, den Beinerhalt und die Gesamtsterblichkeit. Beide Patientengruppen (weiblich wie männlich) wiesen similäre primäre Offenheitsraten nach 5 Jahren auf (64,3% versus 58,1%, $p=0,11$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem männlichen (M) und dem weiblichen (F) Kollektiv konnte mit Benefit für M bei der sekundären Offenheit detektiert werden (71,9% versus 66,8% nach 5 Jahren; $p=0,005$). Der Beinerhalt zeigte keinen Unterschied zwischen M und F (83,3% vs. 82,6%; $p=0,63$), obwohl Frauen zu Beginn der endovaskulären Therapie signifikant älter waren und signifikant mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen (68,5 Jahre $\pm 9,7$ SD vs. 74,3 Jahre $\pm 9,6$ SD, $p<0,001$).

Die Subgruppenanalyse erbrachte eine höhere Inzidenz an CLI (kritischer Extremitätenischämie bzw. Stadium III und IV nach Fontaine-Ratschow) bei Frauen (32,1% vs. 16,9%; $p<0,001$). Die TASC-Zuordnung (die TASC-Klassifikation umfasst die Läsionsmorphologie, d.h. wie die Engstelle aussieht; z.B. wie lang? Wie eng? Kompletter Verschluss?) war vergleichbar zwischen Männern und Frauen ($p=0,52$), obwohl komplette Verschlüsse und Beteiligung tieferliegender Gefäßetagen bei Frauen häufiger auftraten ($p=0,04$ und $p=0,001$). Die Analyse konnte belegen, dass das weibliche Geschlecht ein unabhängiger Risikofaktor für eine Restenose in den höhergradigen Befunden (sprich: TASC C und D Läsionen mit einer primären Offenheit (kurz: PP) von 39,8% vs. 62,0%, $p=0,002$).

517 Patienten, von denen 333 männlich und 184 weiblich waren, konnten eingeschlossen und geschlechtersensibel ausgewertet werden. Es fiel auf, dass neben der schwereren pAVK-Klinik der Frauen auch ihr Altersdurchschnitt signifikant erhöht war (74,3 Jahre vs. 68,5 Jahre, $p < 0,001$). Bei

den Männern war bei den Komorbiditäten lediglich der Nikotinkonsum signifikant höher als bei den Frauen. Beide Patientengruppen wiesen ähnliche primäre Offenheitsraten nach 5 Jahren auf: 64,3% vs. 58,1% bei den Frauen, $p = 0,11$. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem männlichen (M) und dem weiblichen (F) Kollektiv konnte mit Benefit für M bei der sekundären Offenheit detektiert werden (71,9% vs. 66,8% nach 5 Jahren; $p = 0,005$). Es wurde eine Odds Ratio (OR) von 1,5 für das weibliche Geschlecht berechnet; das bedeutet, dass Frauen ein 1,5-fach erhöhtes Risiko besitzen, einen sekundären Re-Verschluss oder eine Re-Stenose im Operationsgebiet zu entwickeln. Sekundär bedeutet hier trotz erneuter Intervention bzw. Reintervention.

Der Beinerehalt zeigte keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen, was in entsprechenden Amputationsraten (1,5% jeweils; $p = 0,83$) subsummiert werden konnte.

Innerhalb der Claudikanten waren im Männer versus Frauen-Vergleich die primären Offenheitsraten ebenfalls gleich: $p = 0,35$; jedoch zeigte eine Analyse die CLI als unabhängigen Risikofaktor für eine Restenose (Odds Ratio 1,5 für Frauen). Bei gleicher TASC-Zuordnung für Männer und Frauen in TASC A/B und C/D ($p = 0,91$) fand sich zusätzlich doch eine signifikant schlechtere Offenheit für Frauen mit TASC C/D (primäre Offenheit F 39,8% vs. 62,0% für M; $p = 0,002$, OR 2,2).

Die implantierten Stents waren in der überwiegenden Anzahl BMS (unbeschichtete bare metal stents, $n = 605$; 385 bei Männern und 222 bei Frauen); 222 Stent Devices waren drug-eluting Systeme (kurz: DES), die 168mal bei Männern implantiert wurden und 54mal in Frauenbeine. Die Stratifizierung für die Stent Devices erbrachte ein signifikant schlechteres Outcome in der primären Offenheitsrate für DES bei Frauen, wobei hier ein deutlich kleineres Kollektiv eine Rolle spielte ($n = 54$ in F vs. 168 in M). Hier lag die primäre Offenheit nach 5 Jahren bei 72,2% für M und bei 18,4% für F ($p < 0,001$). Somit konnte ein dreifach erhöhtes Risiko einer Restenose für Frauen nach DES berechnet werden. Limitation dieser Wertigkeit der Aussage ist das statistisch signifikant kleinere, weibliche Kollektiv.

Sowohl die all-cause Mortalität ($p = 0,63$) als auch die 30-Tage Mortalität erbrachten keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die endovaskuläre Behandlung femoropoplitealer Läsionen mittels Stentimplantation zeigt im Langzeitverlauf keinen Geschlechterunterschied. Jedoch fielen schlechtere sekundäre Offenheitsraten bei Frauen auf, die auch in TASC C/D Läsionen einen unabhängigen Risikofaktor darstellen, um eine Restenose zu entwickeln. Zusätzlich wäre es wünschenswert medikamentenbeschichtete und unbeschichtete Stents an Frauen prospektiv randomisiert zu überprüfen.

Unter morphologischen Gesichtspunkten zeigt die histologische Aufarbeitung von pAVK-Material ein typisches lichtmikroskopisches Bild. Hier finden sich keine Geschlechtsunterschiede; wie sie zum Beispiel in den Koronarien zu finden sind. Die Verteilung der pAVK Prozesse mag bei Frauen diffuser sein; die Entwicklung, Dynamik und das Bild weisen jedoch keine Differenzen zu männlichen Gefäßen auf.

Literatur

Klicken Sie auf "Ausklappen" um die Literaturverweise anzuzeigen.

1. Fowkes, FGR, Rudan, D, Rudan, I et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet 2013; 382: 1329-40.
2. Buchbeitrag: Kapitel Arterielle Gefäßerkrankungen in: Gefäßmedizin, abw Verlag Berlin ; Herausgeber: Cissarek, Kröger, Santosa, Zeller 2009; Erstaufgabe
3. Ortmann, J, Nüesch, E, Traupe, T, Diehm, N and Baumgartner, I. Gender is an independent risk factor for distribution pattern and lesion morphology in chronic critical limb ischemia. J Vasc Surg 2012; 55(1): 98-104.
4. Ortmann, J, Nüesch, E, Cajori, G et al. Benefit of immediate revascularization in women with critical limb ischemia in an intention-to-treat analysis. J Vasc Surg 2011; 54: 1668-1678.
5. Bechter-Hugl, B, Falkensammer, J, Gorny, O et al. The influence of gender on patency rates after iliac artery stenting. J Vasc Surg 2014; 59: 1588-96
6. Tadros RO, Faries PL, Rocha-Singh KJ, Kim SY, Malik RK, Ellozy SH, Marin ML, Vouyouka AG. The impact of sex on angioplasty and primary stenting for femoropopliteal occlusive disease: results of the DURABILITY II trial. Ann Vasc Surg 2014; 28: 1-9.
7. Pulli, R, Dorigo, W, Pratesi, G. Gender-related outcomes in the endovascular treatment of infrainguinal arterial obstructive disease. J Vasc Surg 2012; 55(1): 105-112.
8. Lo RC, Bensley RP, Dahlberg SE, Matyal R, Hamdan AD, Wyers M, Chaikof EL, Schermerhorn ML. Presentation, treatment, and outcome differences between men and women undergoing revascularization or amputation for lower extremity peripheral arterial disease. J Vasc Surg 2014; 59(2): 409-419.
9. Schönefeld, E, Torsello, G, Osada, N. et al. Longterm outcome of femoropopliteal stenting. Results of a prospective study. J Cardiovasc Surg. 2013; 54: 617-623.
10. Stavroulakis, K, Donas, KP, Osada, N, Torsello, G and Schönefeld, E. Gender-related long-term outcome of primary femoropopliteal stent placement for peripheral artery disease. J Endovasc Ther 2015; 22(1):31-37.

Lizenz

Dieser Artikel ist unter der Creative Commons Lizenz veröffentlicht. Den vollen Lizenzinhalt finden Sie hier: <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/legalcode>

Autoren

Daniel Zsebedits, Julia Schreitmüller, Dr. med. Eva Schönefeld

Zuletzt geändert: 2021-02-26 13:53:48