

# **Positionspapier zur Indikation und Durchführung der interventionellen Behandlung extrakranieller Karotisstenosen**

H. Mudra, W. Büchele, K. Mathias, G. Schuler, H. Sievert, W. Theiss

Herausgegeben von den Vorständen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung und der Deutschen Gesellschaft für Angiologie.

---

Prof. Dr. med. Harald Mudra, 2. Medizinische Abteilung (Schwerpunkte Kardiologie, Pulmunologie und internistische Intensivmedizin), Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Neuperlach, Oskar-Maria-Graf-Ring 51, 81737 München, Tel.: 089 6794-2350, Fax: 089 6794-2844, email: [h.mudra@kh-neuperlach.de](mailto:h.mudra@kh-neuperlach.de)

PD Dr. med. Wolfgang Büchele, Neurologische Abteilung, Bezirkskrankenhaus Haar, Vockestr. 72, 85540 Haar, Tel.: 089 4562-3884, Fax: 089 4562-3227, email: [buechele@krankenhaus-haar.de](mailto:buechele@krankenhaus-haar.de)

Prof. Dr. med. Klaus Mathias, Radiologische Klinik, Klinikum Dortmund GmbH, Beurhausstr. 40, 44137 Dortmund, Tel.: 0231 953-21350, Fax: 0231 953-21034, email: [klaus.mathias@klinikumdo.de](mailto:klaus.mathias@klinikumdo.de)

Prof. Dr. med. Gerhard Schuler, Klinik für Innere Medizin / Kardiologie am Herzzentrum Leipzig, Universität Leipzig, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Tel.: 0341 865-1428, Fax: 0341 865-1461, email: [kard@herzzentrum-leipzig.de](mailto:kard@herzzentrum-leipzig.de)

Prof. Dr. med. Horst Sievert, CardioVasculäres Centrum Frankfurt, St. Katharinen, Seckbacher Landstrasse 65, 60389 Frankfurt, Tel.: 069/4603-1344, Fax: 069/4603-1343, email: [horstsievertMD@aol.com](mailto:horstsievertMD@aol.com)

Prof. Dr. med. Wolfram Theiss, 1. Med. Klinik der TU München, Angiologie, Klinikum Rechts der Isar, Ismaninger Str. 22, 81675 München, Tel.: 089 4140-2689, Fax: 089 4140-6668, email: [theiss@med1.med.tu-muenchen.de](mailto:theiss@med1.med.tu-muenchen.de)

**Zusammenfassung:**

Stenosen der Arteria carotis führen in Deutschland etwa 30,000 mal pro Jahr zu einem Schlaganfall. Neben der durch randomisierte multizentrische Studien etablierten chirurgischen Beseitigung von extrakraniellen Stenosen der Arteria carotis wird die perkutane Ballondilatation kombiniert mit einer Stentimplantation immer häufiger durchgeführt. Dieses Konsensus-Papier beschreibt den aktuellen Stand wissenschaftlicher Studien und kontrollierter Behandlungsregister dieses alternativen Therapieverfahrens und nimmt Stellung zu seiner Indikation und Durchführung.

Mittels einer Medline-Recherche bis August 2005 wurden alle prospektiven randomisierten Studien mit klinischen Endpunkten sowie kontrollierte Therapieregister mit mehr als 500 eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

Die zwei abgeschlossenen randomisierten Vergleiche zwischen operativer und katheterinterventioneller Therapie (CAVATAS und SAPPHERE) ergaben in Bezug auf das neurologische outcome keinen signifikanten Unterschied. Die großen multizentrischen Register resultierten im kombinierten Endpunkt (Tod und/oder Schlaganfall nach 30 Tagen) mit einer Inzidenz zwischen 3,3 und 6,9%. Die Ergebnissen der perkutanen Behandlung der Karotisstenose sind damit denen der operativen Thrombendarteriektomie vergleichbar und erfüllen hinsichtlich der periinterventionellen Komplikationsraten die Anforderungen, die an das operative Referenzverfahren gestellt werden.

Unter der Voraussetzung, dass diese Ergebnisqualität erzielt wird, lassen sich derzeit für die Karotisstentimplantation abhängig von Symptomatik und perioperativem Risiko des Patienten sowie Stenosegrad Empfehlungsklassen der Kategorie I und II auf einem Evidenzniveau der Kategorie B bzw. C ableiten.

# **Interventional treatment of extracranial carotid stenoses: current status, requirements and indications**

**A consensus statement of the German Societies of Cardiology and Angiology**

H. Mudra, W. Büchele, K. Mathias, G. Schuler, H. Sievert, W. Theiss

**Key words:** Cerebrovascular disease, carotid stenosis, stenting, stroke prevention

## **Summary**

Around 30,000 strokes per year in Germany are caused by extracranial obstructions of the carotid arteries. Besides the well established surgical endarterectomy, which has been proven to be superior to medical treatment alone in randomized multicenter trials, percutaneous treatment by balloon angioplasty and stent placement is increasingly performed. This consensus paper summarizes the present status of scientific studies and controlled treatment registries of carotid angioplasty and stenting and yields to recommendations regarding its performance and indication. A Medline search was done until August 2005 including all randomized comparative studies with clinical endpoints and all controlled registries with more than 500 patients included.

Both completed randomized trials comparing angioplasty and stenting with surgery (CAVATAS and SAPHIRE) did not show a significant difference with respect to stroke and death within 30 days. The incidence of this combined endpoint was between 3.3 and 6.9% in large multicenter registries. Thus, the current endovascular treatment results in a periinterventional complication rate comparable to that which is commonly accepted for vascular surgery. A systematic preferably external quality monitoring as well as interdisciplinary cooperation most importantly with neurologists is recommended for all interventionalists.

Based on available clinical data, this consensus paper defines recommendation classes I or II with a level of evidence B or C depending on symptoms, operative risk status of the patient and severity of the underlying stenosis.

## **Einleitung**

Aus den Daten des Erlanger Schlaganfallregisters lässt sich eine Inzidenz von 165,000 Schlaganfällen pro Jahr, hochgerechnet für die gesamte Bundesrepublik Deutschland annehmen. Von diesen sind ca. 18% durch atherosklerotische Veränderungen an den extrakraniellen hirnversorgenden Arterien und hier ganz überwiegend durch Läsionen im Karotisgebiet bedingt. Damit lassen sich fast 30,000 Schlaganfälle pro Jahr auf Stenosen der Arteria carotis zurückführen [8].

Die erfolgreiche Behandlung eines Patienten mit symptomatischer Karotisstenose durch eine chirurgische Karotisthrombendarteriektomie wurde erstmals 1954 publiziert [4]. Etwa 30 Jahre später konnte durch randomisierte multizentrische Studien zunächst bei symptomatischen (ECST, VA-309-Trial, NASCET) [14, 22, 28], später aber auch asymptomatischen Patienten (ACAS, ACST) [5, 16] die Überlegenheit der chirurgischen gegenüber einer allein konservativen Therapie nachgewiesen werden. So ergibt eine Metaanalyse von 3 randomisierten Studien (ECST, VA-309-Trial und NASCET) bei insgesamt 6092 Patienten mit symptomatischer Karotisstenose und gleichartiger, zum Zeitpunkt der Studie als optimal eingestufte Pharmakotherapie, durch die chirurgische Karotidesobliteration innerhalb von 5 Jahren eine absolute Reduktion ipsilateraler Schlaganfälle um 4,6 bzw. 15,9% bei Vorliegen einer 50-69 bzw. 70-99%igen Stenose [23] (Tabelle 2). Die jüngst publizierte europäische randomisierte Multicenter-Studie mit 3120 asymptomatischen Patienten (ACST) [16] ergab bei einer sehr geringen perioperativen Komplikationsrate (Tod/Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen) von 3,1% eine absolute Reduktion von Schlaganfällen innerhalb von 5 Jahren von 5,4%. Es waren 19 Operationen notwendig, um einen Schlaganfall in diesem Zeitraum zu verhindern. Diese Studie erbrachte damit den Nachweis - auch in allen relevanten Untergruppen, dass auch bei asymptomatischen Patienten, mit nach Duplex-Sonografie >60%iger Stenose, die

prophylaktische Operation prognostisch günstig ist. Die chirurgische Therapie gilt daher heute als Evidenz-basierter „Goldstandard“ zur Behandlung der Karotisstenose (IA) und wird derzeit in Deutschland bei etwa 20 000 Patienten pro Jahr durchgeführt. Allerdings sind bei kritischer Analyse der Studien einerseits die Höhe der perioperativen Komplikationsrate, die in den oben genannten Studien vergleichsweise niedrig war, andererseits die strengen Selektionsprinzipien, die beteiligten chirurgischen Zentren und den Patienteneinschluss betreffend, letztlich entscheidend für den prophylaktischen Nutzen der Thrombendarteriektomie. Außerhalb der genannten kontrollierten Studien wurden deutlich höhere perioperative Mortalitäts- und Komplikationsraten berichtet [31]. Zusätzlich bestehen häufig eine komplexe Komorbidität, wie schwere Einschränkung der kardialen oder pulmonalen Funktion, koronare Ischämiegefährdung u. a. und für eine chirurgische Behandlung ungünstige anatomische Situationen, die diese Therapie mit einem erhöhten perioperativen Risiko verbinden können und Ausschlusskriterien der kontrollierten Studien darstellten (NAS CET). So verlangt die American Heart Association (AHA) eine nachweisbare perioperative Komplikationsrate ( Tod und/oder Schlaganfall bis 30 Tage nach Operation) von unter 6% bei Patienten mit symptomatischer und von unter 3% bei Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose [15].

Vor dem Hintergrund der überzeugenden Studienergebnisse für die chirurgische Therapie einerseits und der zugleich nicht selten gegebenen Limitationen bei Patienten mit ungünstigen Operationsvoraussetzungen andererseits hat sich die perkutane Angioplastie mit Stentimplantation seit ihrer Erstbeschreibung durch Mathias et al. [9-11] als weniger invasives Verfahren mittlerweile als alternative Behandlungsmethode etabliert. Geschätzt auf der Basis von Registerdaten und Industrieinformationen kann davon ausgegangen werden, dass derzeit in Deutschland mehrere Tausend Karotisstentimplantationen pro Jahr erfolgen. Für die USA wurde prognostiziert, dass voraussichtlich etwa 2006 dieses Verfahren bereits genauso häufig wie die operative Therapie vorgenommen werden wird [19].

Es wurden bislang zahlreiche monozentrische Erfahrungsberichte über Karotisstentimplantationen publiziert [6, 24], die jedoch weder einen konservativ-medikamentösen noch einen chirurgischen Therapiearm aufweisen. Nicht in allen Studien erfolgten unabhängige neurologische Untersuchungen vor und nach der Behandlung, so dass die Rate zumindest passagerer neurologischer Defizite und „minor strokes“ möglicherweise nicht vollständig erfasst wurde, wie das auch aus Publikationen nach operativer Therapie bekannt ist [22]. Prospektive, kontinuierliche monozentrische Ergebnisse unter Verwendung der heute optimalen medikamentösen Therapie, einer systematischen periprozeduralen Neuroprotektion und eines nahezu vollständigen prä- und postprozeduralen, unabhängigen neurologischen Assessments weisen trotz einer Häufung von Patienten mit komplexer Begleitproblematik eine Rate des kombinierten Endpunktes aus „Tod und minor oder major stroke“ bis 30 Tage nach der Intervention um 5% auf [17, 20, 24, 30].

Vor dem Hintergrund dieser Datenlage und der zunehmenden Verbreitung der interventionellen Therapie von Patienten mit Karotisstenose schien es notwendig, den derzeitigen Stand dieses Verfahrens kritisch zu beschreiben und die heute möglichen Indikationsempfehlungen sowie erforderlichen Voraussetzungen herauszuarbeiten.

## **Methodik**

Datenquelle für dieses Positionspapier sind alle bei einer Medline-Recherche bis August 2005 publizierten prospektiven, randomisierten klinischen Studien mit definierten klinischen Endpunkten sowie publizierte Berichte über ausreichend große (>500 Patienten) zentral betreute und ausgewertete Therapieregister [21, 29, 32, 33, 35]. Die Ergebnisse monozentrischer Studien wurden nicht berücksichtigt.

Die hier gegebenen Empfehlungen folgen den für PCI modifizierten Kriterien der European Society of Cardiology, die für den Evidenzgrad A Daten aus mindestens zwei statistisch adäquat kalkulierten randomisierten Studien mit primärem klinischem Endpunkt verlangen

und im Falle von Subgruppen-Analysen wegen deren ungenügender statistischer Aussagekraft nur den Evidenzgrad C vorsieht [26] (Tabelle 3).

### Aktuelle Technik der interventionellen Therapie

Abhängig von der individuellen Situation des Patienten und den lokalen Gepflogenheiten wird die Intervention mit unterschiedlichem Material und unterschiedlicher Technik durchgeführt. In der Regel erfolgt die Behandlung über die Arteria femoralis mit einem Führungskatheter oder einer langen, flexiblen Schleuse mit Platzierung knapp unterhalb der Zielläsion, d.h. in der distalen A. carotis communis. Dann wird meist ein Embolieprotektionssystem platziert. Theoretische Überlegungen des Sinns einer Embolieprotektion in Anbetracht der asservierten Debris-Partikel [17, 20, 30] und die inzwischen gute Handhabbarkeit moderner distaler wie proximaler Protektionssysteme haben dazu beigetragen, dass diese Technik bei der großen Mehrzahl der Interventionen verwendet wird, obwohl hierzu keine randomisierten Studien vorliegen. Somit ist bislang eine sichere Differenzierung zwischen dem Protektionseffekt einerseits und anderen Materialverbesserungen und der zunehmenden Erfahrung des interventionellen Behandlers andererseits nicht möglich. Direkt oder nach Ballonvordehnung wird anschließend ein selbstexpandierender Stent - in etwa  $\frac{1}{3}$  der Fälle die Karotisbifurkation übergreifend - platziert, der dann mit einem Ballon nachgedehnt wird [29, 32]. Wegen kasuistischer Berichte über durch äußeren Druck deformierte Stents [13] werden praktisch keine Ballon-expandierbaren Stents mehr verwendet. Die Thrombozytenfunktions-hemmende Therapie umfasst die Kombination aus ASS und einem Thienopyridin-Derivat, in der Regel Clopidogrel, für einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen nach Stentimplantation mit nachfolgender Monotherapie (**IC**).

**Tabelle 1:** Abkürzungen

<b>ECST</b>	<b>European Carotid Surgery Trial</b>
<b>NASCET</b>	<b>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</b>
<b>ACAS</b>	<b>Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study</b>
<b>ACST</b>	<b>Asymptomatic Carotid Surgery Trial</b>
<b>VA-309</b>	<b>Veterans Affairs Trial</b>
<b>AHA</b>	<b>American Heart Association</b>
<b>CAVATAS</b>	<b>Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study</b>
<b>PVI</b>	<b>Pittsburgh Vascular Institute</b>
<b>Pro-CAS</b>	<b>Prospective Registry of Carotid Artery Stenting</b>
<b>ALKK</b>	<b>Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte</b>
<b>SAPPHIRE</b>	<b>Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy</b>
<b>CREST</b>	<b>Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial</b>
<b>ARCHER</b>	<b>Acculink for Revascularization of Carotids in High Risk Patients</b>
<b>SAFER</b>	<b>Saphenous Vein Graft Angioplasty Free of Emboli Randomized trial</b>
<b>SPACE</b>	<b>Stent Procetced Angioplasty versus Carotid Endarterectomy trial</b>
<b>EVA-3S</b>	<b>Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis trial</b>
<b>ICSS</b>	<b>International Carotid Stenting Study</b>
<b>MACE</b>	<b>Major Adverse Cardiac Events = Kombiniertes Endpunkt, bestehend aus Tod, jedem Schlaganfall und nicht tödlichem Myokardinfarkt</b>
<b>SPACE</b>	<b>Stent-protected Percutaneous Angioplasty of the Carotid vs Endarterectomy</b>

**Tabelle2:** Risikoreduktion des ipsilateralen Schlaganfalls im Langzeitverlauf nach Endarteriektomie unter Einschluss der perioperativen Schlaganfälle und Mortalität

	OP Risiko <sup>3</sup>	Ipsilateraler Schlaganfall*		ARR	p-Wert	NNT
		OP	konservativ			
Symptomatische Patienten <sup>1</sup> 50 bis 69% Stenose	8,4	14,0	18,6	4,6	0,04	22
Symptomatische Patienten <sup>1</sup> 70 bis 99% Stenose	6,2	10,0	26,0	15,9	< 0,001	6
Asymptomatische Patienten <sup>2</sup> > 60% Stenose	3,1	6,4	11,8	5,4	< 0,0001	Nicht berechnet

<sup>1</sup> Zusammengefasste Daten ( 6092 Patienten) aus ECST (n = 3018), NASCET (n = 2885), und VA-Trial (n = 189) [23]  
<sup>2</sup> MRC (ACST) Studie ( 3120 Patienten) [16]  
<sup>3</sup> kombiniertes Risiko für perioperativer Tod und Schlaganfall sowie ipsilateraler Schlaganfall im Verlauf  
\* Risiko für Tod und Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen  
ARR absolute Risikoreduktion, NNT number needed to treat, ACST Asymptomatic Carotid Surgery Trial [16], ECST European Carotid Surgery Trial [27], NASCET North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial [28], VA-Trial Veteran Administration Trial [14]

**Tabelle 3:** Europäische Guidelines für perkutane koronare Interventionen (PCI) [26]:

Empfehlungsklasse und Evidenzgrad

**Empfehlungsgrad I:** Evidenz oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist

**Empfehlungsgrad II:** Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme

**Empfehlungsgrad IIa:** Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme

**Empfehlungsgrad IIb:** Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt

---

**Evidenzniveau A:**

Die Empfehlung wird mindestens durch mehrere randomisierte Studien oder Meta-Analysen gestützt

**Evidenzniveau B:**

Die Empfehlung wird mindestens durch eine randomisierte Studie oder große nicht-randomisierte Studien gestützt

**Evidenzniveau C:**

Meinungskonsens von Experten und/oder Resultate aus kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern.

**Tabelle 4:** Hoch-Risikokriterien der SAPPHIRE-Studie [34]

Klinisch signifikante Herzerkrankung (Stauungsherzinsuffizienz, pathologischer Stresstest, Indikation zu einer offenen herzchirurgischen Maßnahme)

Schwere pulmonale Erkrankung

Kontralateraler Karotisverschluss

Kontralaterale Larynx-Nervenschädigung

Vorausgegangene radikale Halsoperation

Vorausgegangene Strahlentherapie des Halses

Restenose nach Endarteriektomie

Alter über 80 Jahre

**Hauptteil**

**Datenlage**

Randomisierte Studien

Zwei Studien sind wegen erheblicher Mängel nicht berücksichtigt worden. Die eine wurde publiziert, obwohl die Behandlungen mittels Stentimplantation die ersten 7(!)

Stentimplantationen der Untersucher darstellten und bei 5 Patienten mit einem Apoplex endeten [18]. Die zweite, die sog. Wallstent-Studie, wurde 2001 vorgetragen [1], jedoch bis heute nicht publiziert.

Es sind bisher lediglich zwei größere randomisierte Multicenter-Studien, die den Vergleich zwischen der operativen und der perkutanen Therapie zum Inhalt haben, regelrecht publiziert worden (CAVATAS und SAPPHIRE) [34, 3]. In CAVATAS wurden fast ausschließlich (96%) symptomatische Patienten eingeschlossen. Im perkutanen Interventionsarm wurden lediglich bei 26% der Patienten Stents implantiert und Embolieprotektionssysteme überhaupt nicht verwendet. Die insgesamt 504 Patienten beider Behandlungsarme unterschieden sich im

primären Zielparameter, dem kombinierten Endpunkt aus Tod und/oder jeder Schlaganfall bis 30 Tage nach dem Eingriff nicht (9,9% nach chirurgischer Therapie bzw. 10,0% nach PTA). Auch im Langzeitverlauf über 3 Jahre zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Freiheit von ipsilateralen Schlaganfällen. Wegen der im Vergleich zu NASCET und ECST hohen perioperativen, wenn auch nicht statistisch signifikant unterschiedlichen Komplikationsrate wurde die Studie, obwohl methodisch einwandfrei durchgeführt, von chirurgischer Seite nicht als repräsentativ akzeptiert. Die jüngst publizierte SAPPHERE-Studie [34] verglich die Ergebnisse der interventionellen Therapie mit denen der operativen Therapie bei Patienten mit hohem Operationsrisiko (mindestens ein Kriterium aus Tabelle 4). Studienhypothese war die Nicht-Unterlegenheit (non-inferiority) einer Stentimplantation mit Embolieprotektion durch einen distalen Filter. 32% der Patienten waren symptomatisch mit einem Duplex-sonografischen Stenosegrad von mindestens 50%, bei den asymptomatischen Patienten wurde eine mindestens 80%ige Stenose gefordert. Der primäre kombinierte Endpunkt dieser Studie (Tod, Schlaganfall oder Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen und Tod aus neurologischer Ursache oder ipsilateraler Schlaganfall jenseits dieses Zeitraumes innerhalb des ersten Jahres) wurden nach Stentimplantation mit 12,2 gegenüber 20,1% ( $p=0,05$ ) nach Operation seltener erreicht. Dieser Unterschied gründet sich auch auf eine geringere Zahl von Myokardinfarkten (definiert als  $>2x$  der oberste Normwert für Ck mit positiver MB-Fraktion) in der Stentgruppe. Aber auch Todesfälle und Schlaganfälle allein (im Sinne des „konventionellen Endpunktes“ von NASCET, ECST, ACAS und ACST) waren tendenziell seltener in der Stentgruppe (Tabelle 5).

Somit ergaben beide bislang publizierte Studien, die einen randomisierten Vergleich zwischen chirurgischer und perkutaner Therapie untersuchten, trotz unterschiedlicher Einschlusskriterien und Interventionstechniken keinen Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen in Bezug auf den kombinierten Endpunkt Tod und/oder minor oder major

Stroke nach 30 Tagen sowie Häufigkeit von ipsilateralem Schlaganfall und/oder Tod aus neurologischer Ursache nach einem Jahr.

**Tabelle 5:** Kumulative Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (MACE) innerhalb eines Jahres in der SAPHIRE-Studie (angegeben nach „intention- to- treat, Einzelendpunkte hierarchisch geordnet, modifiziert nach 34)

<b>Ereignis</b>	<b>Stenting (n=167) n (%)</b>	<b>Enderarteriektomie (n=167) n(%)</b>	<b>p-Wert</b>
Tod	12 (7,4)	21 (13,5)	0,08
Apoplex	10 (6,2)	12 (7,9)	0,60
Major ipsilateral	1 (0,6)	5 (3,3)	0,09
Major non-ipsilateral	1 (0,6)	2 (1,4)	0,53
Minor ipsilateral	6 (3,7)	3 (2,0)	0,34
Minor non-ipsilateral	3 (1,9)	4 (2,7)	0,64
Myokardinfarkt	5 (3,0)	12 (7,5)	0,07
Q-wave	0	2 (1,2)	0,15
Non-Q-wave	5 (3,0)	10 (6,2)	0,17
Konventioneller kombinierter Endpunkt (Apoplex oder Tod nach 30 Tagen plus ipsilateraler Apoplex oder Tod aus neurologischer Ursache zwischen 31. Tag und 1 Jahr)	9 (5,5)	13 (8,4)	0,36
Primärer kombinierter Studienendpunkt (Tod, Apoplex oder Myokardinfarkt nach 30 Tagen plus ipsilateraler Apoplex oder Tod aus neurologischer Ursache zwischen 31. Tag und 1 Jahr)	20 (12,2)	32 (20,1)	0,05

Registerdaten

Daten von 6 großen multizentrischen Registern liegen als Publikation vor. Das von M. Wholey, University of San Antonio geführte weltweite, retrospektive Register dokumentierte 12 392 Interventionen von 53 Zentren [32]. Das prospektiv geführte Pro-CAS-Register, initiiert von der Deutschen Gesellschaft für Angiologie und der Deutschen Röntgengesellschaft, das von der Bayerischen Arbeitsgemeinschaft für Qualitätssicherung (BAQ) geführt wird, berichtete von 3267 Behandlungen von 38 Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz [29]. Das ebenfalls prospektiv geführte Register der „Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte“ (ALKK) beschrieb kürzlich die Ergebnisse von 1888 Patienten, die in 28 deutschen Kliniken behandelt wurden [35]. Zwar erfassen diese beiden Register lediglich den Hospitalzeitraum, doch ist bekannt, dass sich die überwiegende Mehrheit der in den ersten 30 postinterventionellen Tagen auftretenden Komplikationen in den ersten 24 Stunden nach der Intervention ereignen [3]. Dabei zeigte sich im Pro-CAS-Register eine deutliche Abnahme der kombinierten Häufigkeit von Tod und Schlaganfall von 4,6% im Zeitraum Juli 1999 bis September 2000 gegenüber 2,1% im Zeitraum Oktober 2000 bis Juni 2003 [29]. Weiterhin wurden kontrollierte Daten von multizentrischen, internationalen Observationsstudien publiziert, nämlich die Ergebnisse der Vorstudie für die randomisierte CREST-Studie bei 749 so genannten „lead-in“ Patienten, die in 42 US-amerikanischen Zentren behandelt wurden [7] und die Daten der ARCHER-1, -2 und -3-Register von insgesamt 581 Patienten, die an 48 Zentren in den USA, Europa und Argentinien behandelt wurden [33]. Die Daten der CREST lead-in Phase sind dabei von besonderem Interesse, da das Monitoring periinterventioneller Komplikationen dem der NASCET- und der ECST-Studie entsprach.

Die Ergebnisse dieser Register und Observationsstudien sind in Tabelle 6 zusammengefasst und weisen bei einem Anteil symptomatischer Patienten von 24 bis 56% eine Rate des

kombinierten Endpunktes (Tod und jeder Schlaganfall am Ende der Hospitalphase bzw. nach 30 Tagen) zwischen 2,8 und 6,9% auf.

**Tabelle 6:** Zentral überwachte multizentrische Register und Observationsstudien

	PVI	Pro-CAS	ALKK	CREST Lead-in	ARCHER I bis III	Reimers
Organisation Sponsor	Pittsburgh Vascular Institute	BAQ DGA DGR	ALKK	NINDS Guidant	Industrie Guidant	Mediolanum.
Design	retrospektiv	Prospektiv	prospektiv	prospektiv	prospektiv	prospektiv
Zentren	53	38	28	42	38	5
Länder	weltweit	Deutschland/ Österreich/ Schweiz	Deutschland	USA	USA Südamerika Europa	Italien Deutschland
n (Prozeduren)	12392	3127	1888	749	581	815
Neurologisches Assessment	prä post	k.A. 63,6 63,6	k.A.	100 100	k.A. 88	100 100
Kombinierter Endpunkt Tod/Schlaganfall nach 30 Tagen	4,8 <sup>#</sup>	2,8*	3,8*	3,5	6,9	3,3
symptomatische Pat.	5,8 <sup>#</sup>	3,1*	4,7*	4,3	k.A.	3,8
asymptomatische Pat.	3,8 <sup>#</sup>	2,4*	2,9*	3,1	k.A.	3,2

<sup>#</sup> Nur Prozedur-bezogene Todesfälle erfasst

\* Nur In-Hospital Resultate (keine 30 Tage Resultate verfügbar)

### Welche Langzeitbeobachtungen nach interventioneller Therapie liegen vor?

Die längsten klinischen Verlaufsbeobachtungen nach perkutaner Karotisintervention erstrecken sich auf einen Zeitraum von 3 bis 5 Jahren [2, 3, 12, 25]. Sämtliche Publikationen dokumentieren unabhängig vom verwendeten Stenttyp niedrige Raten (überwiegend asymptomatischer) In-Stent-Restenosen von 3 bis unter 7% [2, 6, 12, 25]. Jenseits des 30-Tages-Zeitraums seit dem Eingriff entspricht die Rate von ipsilateralen neurologischen Defiziten derjenigen nach Endarteriektomie [3, 12, 25, 34].

### Derzeit noch nicht abgeschlossene randomisierte Vergleichsstudien

Außer CAVATAS und der SAPPHERE-Studie liegen noch keine abgeschlossenen Studien vor, die einen randomisierten Vergleich zwischen perkutaner Karotisintervention und chirurgischer Desobliteration vornehmen. Von 4 großen multizentrischen Studien bei

symptomatischen Patienten mit durchschnittlichem perioperativen Risiko wird Aufschluss darüber erwartet, ob das Karotisstenting der chirurgischen Behandlung gegenüber gleichwertige oder sogar bessere klinische Resultate ermöglicht (Tabelle 7). Je nach dem Ausmaß der dokumentierten periprozeduralen Komplikationsraten kann auch darüber Aufschluss erwartet werden, ob auch Patienten mit bislang asymptomatischer Karotisstenose von der perkutanen Behandlung prognostisch profitieren.

**Tabelle 7:** Noch nicht abgeschlossene randomisierte Studien mit Vergleich zwischen Karotisstenting und chirurgischer Karotidesobliteration bei Patienten mit symptomatischer Karotisstenose

<b>Studienakronym</b>	<b>Land</b>	<b>Studienart / Einschluss- kriterien*</b>	<b>Studienziel (primärer Endpunkt)</b>	<b>n Pat.</b>	<b>Erwarteter Berichtszeitr.</b>
CREST	USA, Kanada	Non-inferiority 60-70 Zentren ≥70% Stenose Symptome <6 Monate	Tod/jeder Apoplex nach 30d plus ipsilateraler Apoplex im follow-up (bis 5 J)	2500	2007
ICSS (CAVATAS 2)	Europa, USA Kanada, Japan Australien Neuseeland	Non-inferiority 33 Zentren ≥70% Stenose Symptome <12 Monate	Tod und jeder behindernde Apoplex im Follow-up (bis 5 J)	1500	2006
EVA-3S	Frankreich	Non-inferiority 24 Zentren >60% Stenose Symptome < 4 Monate	Tod/jeder Apoplex nach 30d plus ipsilateraler Apoplex im follow-up (2-4 J)	900	2006
SPACE	Deutschland, Österreich, Schweiz	Non-inferiority 35 Zentren ≥70% Stenose Symptome < 6 Monate	Tod/jeder ipsilaterale Apoplex nach 30d	1900	2006

\* Stenosegrad nach Ultraschallkriterien

Welche Empfehlungen können derzeit gegeben werden?

Zielgruppe für die interventionelle Behandlung ist prinzipiell die gleiche Patientenklientel, die für eine Karotis-Thrombendarterektomie in Frage kommt. Welche Untergruppen von Patienten möglicherweise eher von der einen oder der anderen Methode profitieren ist bislang unklar. Da die Karotisangioplastie derzeit noch nicht die Evidenz-basierte Datenlage vorweisen kann wie die etablierte Karotischirurgie, sind besondere Voraussetzungen vor Beginn dieser Behandlungsform zu fordern. Wegen der dokumentierten inversen Beziehung zwischen Interventionszahl und Komplikationsrate [32] sind an die interventionellen Therapeuten hohe Qualitätsansprüche zu stellen. Es muss erwartet werden, dass die von der American Heart Association für die Karotischirurgie geforderten Komplikationsmaxima [15] keinesfalls überschritten werden. Das Erreichen einer periinterventionellen Komplikationsrate von <3% für asymptomatische bzw. von <6% für symptomatische Patienten sollte unbedingt vor externer, unabhängiger Seite, zum Beispiel im Rahmen eines prospektiven Registers, nachweisbar sein. Neben der Voraussetzung einer allgemeinen großen Interventionserfahrung bei atherosklerotischen Gefäßerkrankungen, kann dies beispielsweise mit Hilfe strukturierter Trainingsprogramme (z.B. unter der Aufsicht des European Board for Accreditation in Cardiology), durch Proctorships oder persönliches coaching erreicht werden. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit auch bei der Indikationsstellung ist von großer Bedeutung. Alle Patienten sollen vor und nach dem Eingriff von einem Neurologen untersucht werden. Alle Patienten sollten, ihr Einverständnis vorausgesetzt, in kontrollierte Studien oder prospektive, konsekutive Therapieregister eingeschlossen werden, um eine kontinuierliche, transparente und unabhängige Datenevaluation zu ermöglichen. Unter Berücksichtigung dieser Voraussetzungen und der derzeitigen Datenlage aus Studien und Registern lassen sich die folgenden

Indikationen zur perkutanen interventionellen Therapie der Karotisstenose mit Stentimplantation vertreten:

- Patienten mit symptomatischer, mindestens 50%iger oder asymptomatischer mindestens 80%iger Karotisstenose (nach Farb-Duplex-Scan) und Vorliegen eines erhöhten Operationsrisikos (siehe Tabelle 4) **(IB)**
- Patienten mit symptomatischer, mindestens 50%iger Stenose **(IIa /C)**
- Patienten unter 75 Jahren mit asymptomatischer mindestens 70%iger Karotisstenose (nach Farb-Duplex-Scan oder Angiografie) **(IIb /C)**

**Literatur:**

- 1 Alberts MJ (2001) Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. Stroke 32: 325d (Abstrakt)
- 2 Bergeron P, Roux M, Khanoyan P et al. (2005) Long-term results of carotid stenting are competitive with surgery. J Vasc Surg 41: 213-221
- 3 Brown MM, Rogers J, Blank JM for the CAVATAS investigators (2001) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the carotid and vertebral artery transluminal angioplasty study (CAVATAS); a randomized trial. Lancet 357: 1729-1737
- 4 Eastcott, H.H., G.W. Pickering, C.G. Rob (1954) Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. Lancet 267: 994-6
- 5 Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (1995) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA 273: 1421-1428
- 6 Henry, M., M. Amor, I. Henry, et al (1998) Angioplasty and stenting of the external carotid arteries. J Endovasc Surg 5: 293-304
- 7 Hobson RW 2nd, Howard VJ, Roubin GS et al (2004) Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians. 30-day stroke and death rate in the CREST lead-in phase. J Vasc Surg 40: 1106-1111
- 8 Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU (2002) Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. Fortschr Neurol Psychiat 70: 657-662
- 9 Mathias K (1977) Ein neuartiges Kathetersystem zur perkutanen transluminalen Angioplastie von Karotisstenosen. Fortschr Med 95: 1007-1011
- 10 Mathias K, Mittermayer C, Ensinger H et al. (1980) Perkutane Katheterdilatation von Karotisstenosen. RöFo 133: 258-261
- 11 Mathias K (1981) Perkutane transluminale Katheterbehandlung supraaortaler Arterienobstruktionen. Angio 3: 47-50
- 12 Mathias K (2004) Endovaskuläre Behandlung der Karotisstenose. J Kardiol 11: 217-224
- 13 Mathur A, DorrosG, Iyer SS et al. (1997) Palmaz Stent Compression in Patients Following Carotid Artery Stenting. Cathet Cardiovasc Diagn 41: 137-140
- 14 Mayberg MR, Wilson E, Yatsu F et al. (1991) Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. JAMA 266: 3289-94

- 15 Moore WS, Barnett HJM, Beebe HG et al. (1995) Guidelines for Carotid Endarterectomy . A Multidisciplinary Consensus Statement From the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Circulation* 91: 566-79
- 16 MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group (2004) Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 363: 1491- 1502
- 17 Mudra H, Ziegler M, Haufe MC et al. (2004) Perkutane Karotisangioplastie mit Stentimplantation und Embolieprotektion. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 790-796
- 18 Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ et al. (1998) Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg* 28: 326-334
- 19 Ohki, T (2003) The dark side of embolic protection devices. *Endovascular Today*, September 2003: 54-60
- 20 Reimers B., Corvaja N, Moshiri S et al. (2001) Cerebral protection with filter devices during carotid artery stenting. *Circulation* 104 : 12-15
- 21 Reimers B, Schlüter M, Castriota F et al. (2004) Routine Use of Cerebral Protection during Carotid Artery Stenting: Results of a Multicenter Registry of 753 Patients. *Am J Med* 116: 217-222
- 22 Rothwell PM, Slattery J, Warlow CT (1996) A systematic review of the risks of stroke and death due to endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 27: 260-265
- 23 Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al. (2003) Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 361: 107- 116
- 24 Roubin GS, Yadav S, Iyer SS et al. Carotid stent-supported angioplasty: a neurovascular intervention to prevent stroke. *Am J Cardiol* 1996 (3A) 1996; : 8-12.
- 25 Roubin GS, New G, Iyer SS et al. Immediate and Late Clinical Outcomes of Carotid Artery Stenting in Patients With Symptomatic and Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. A 5-Year Prospective Analysis. *Circulation* 2001; 103: 532-537.
- 26 Silber S, Albertsson P, Aviles FF et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.

- 27 The European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis; final results from MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1998; 351: 1379-1387.
- 28 The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Eng J Med* 1991; 325: 445-53.
- 29 Theiss W, Hermanek P, Mathias K et al. Pro-CAS. A Prospective Registry of Carotid Angioplasty and Stenting. *Stroke* 2004; 35: 2134-2139.
- 30 Tübler T, Schluter M, Dirsch O et al. Balloon-protected carotid artery stenting; relationship of periprocedural neurological complications with size of particulate debris. *Circulation* 2001; 104 : 2791- 2796.
- 31 Wennberg DE, Lucas FL, Birkmeyer JD et al. Variation in carotid endarterectomy mortality in the Medicare population: trial hospitals, volume, and patient characteristics. *JAMA* 1998; 279: 1278-81.
- 32 Wholey, MH, Al-Mubarek N, Wholey MH. Updated Review of the Global Carotid Artery Stent Registry. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2003; 60: 259-266
- 33 Wholey M. The ARCHER Trials. Vortrag auf dem ISET-Kongress in Miami, USA 2004.
- 34 Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al. Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-1501.
- 35 Zahn R, Roth E, Ischinger T et al. Carotid artery stenting in clinical practice. Results from the *Carotid Artery Stenting (CAS)* – registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Z Kardiol* 2005; 94: 163-172.