

1. Einleitung

1.1. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die chronisch periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) umfasst okkludierende und stenosierende Veränderungen der Aorta und der Extremitätenarterien. Das erste Fallbeispiel einer Claudicatio intermittens beim Menschen wurde 1858 vom Pariser Neurologen Jean-Martin Charcot beschrieben. Er prägte den Begriff des „intermittierenden Hinkens“.¹ Dies sind Schmerzen beim Gehen, welche die Patienten zum Stehen bleiben zwingen und sich in Ruhe komplett zurückbilden. So wurde sie auch unter dem weit geläufigeren Begriff „Schaufensterkrankheit“ bekannt.

Je weiter die Krankheit fortschreitet, umso mehr verkürzt sich die Gehstrecke. Es treten schließlich Ruheschmerzen auf, die überwiegend im Vorfuß sind. Eine Abnahme der Schmerzen wird durch das Herabhängen der Beine erreicht. Dabei erhöht sich der Perfusionsdruck und die Durchblutung wird verbessert. Im Spätstadium der pAVK kommt es durch die starke Durchblutungsverminderung zu Nekrosen und Ulzerationen, hauptsächlich im Bereich der Zehen, Vorfüße und Fersen. Bei mehr als 1/3 dieser Patienten ist eine Amputation erforderlich.²

Circa 1% bis 3% aller Frauen und Männer über 60 Jahre leiden an Claudicatio intermittens mit einer höheren Prävalenz beim männlichem Geschlecht.³ Bei Männern beträgt die kumulative 5-Jahres-Letalitätsrate 5% bis 17% und ist damit erheblich höher, als bei Männern ohne pAVK.⁴ Das Hauptrisiko ist dabei nicht der Verlust eines Beines, sondern die Koronare Herzerkrankung.⁵ Dabei versterben etwa 7% bis 17% der Patienten an zerebrovaskulären und 10% an anderen vaskulären Ereignissen.⁵⁻⁷

Die Risikofaktoren einer pAVK hängen sehr stark mit denen der allgemeinen Arteriosklerose zusammen. Die Entwicklung einer pAVK korreliert positiv mit dem Alter,

männlichem Geschlecht,^{3,8} Vorhandensein eines Diabetes mellitus⁹ und Dauer des inhalativen Rauchens.^{10,11} Weitere Risikofaktoren sind die arterielle Hypertonie,¹¹ Hypercholesterinämie,¹² Hyperhomozyteinämie,¹³ Hyperfibrinogenämie¹⁴ und ein erhöhter Hämatokrit.¹⁵ Rauchen ist der wichtigste Risikofaktor. Im Vergleich zu Nichtrauern haben Raucher ein dreifach erhöhtes Risiko an einer pAVK zu erkranken.⁴ Außerdem korreliert die Anzahl der gerauchten Zigaretten mit dem Risiko der Erkrankung.¹⁰

Die Hauptursache der pAVK ist eine allgemeine Atherosklerose, die in drei Stadien eingeteilt wird: Läsion der Intima und Entstehung eines Atheromes, Progression des Atheromes und Einriss des Atheromes mit der Folge eines Gefäßverschlusses.¹⁶

Die Diagnose einer pAVK wird durch gezielte Anamnese und körperliche Untersuchung gestellt. Zur grob orientierenden anatomischen Einordnung dient die Palpation der Pulse. Die Bestimmung der Knöchelarteriendrücke kann auch eine asymptomatische pAVK nachweisen.¹⁷ Normal sind Knöchel-Arm-Indizes von >1 . Bei Patienten mit Claudicatio intermittens, Ruheschmerz und Ulkus ist er unter 0,9.¹⁸ Der Goldstandard nach vorangegangener nichtinvasiver Diagnostik wie Duplexsonographie, CT-Angiographie oder MR-Angiographie ist die digitale Subtraktionsangiographie.¹⁹

1.1.2. Therapie der pAVK

Eine Therapie der pAVK ist erforderlich, wenn die Gehleistung stark vermindert ist, Ruheschmerzen vorliegen und ein Ulkus bzw. Gangrän besteht und die Amputation droht. Diese Therapie baut auf drei unterschiedlichen Säulen auf. Die erste ist eine konsequente Senkung der Risikofaktoren der Atherosklerose. Dazu gehört mit dem Rauchen aufzuhören,²⁰ die normnahe Einstellung eines Diabetes mellitus,⁴ ein LDL-Wert von unter 100 mg/dl²⁰ und die konsequente Behandlung des Bluthochdruckes.⁴ Des Weiteren ist eine regelmäßige körperliche Betätigung zur Gewichtsreduktion nö-

tig.²¹ Um eine Verlängerung der Gehstrecke zu erreichen, sollen Patienten ein geregeltes Gehtraining absolvieren.²²

Die zweite Säule besteht aus der pharmakologischen Therapie. Jeder Patient wird zur Senkung des kardiovaskulären Risikos mit einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.⁵ Zur Verbesserung der peripheren arteriellen Durchblutung werden vasoaktive Substanzen, wie Naftidrofuryl und Pentoxifyllin gegeben. Der Einsatz dieser Medikamente ist sehr umstritten, da eine Verlängerung der Gehstrecke nicht immer erreicht wird.³ Des Weiteren ist die Anwendung auch wegen der hohen Kosten der Medikamente fraglich. Im fortgeschrittenen Stadium der pAVK besteht die Möglichkeit Prostaglandine intravenös oder intraarteriell zu geben. Diese führen zu einer Verbesserung der Ruheschmerzen und begünstigen die Abheilung von ischämischen Ulzera.²³

Die dritte Säule der Therapie ist die der invasiven Maßnahmen. Dabei stehen prinzipiell zwei unterschiedliche Therapieverfahren zur Verfügung: Dies sind die operative Revaskularisation und die interventionell-radiologische perkutane Revaskularisation. Beim operativen Verfahren gibt es zwei Therapieoptionen: die Thrombendarteriektomie mit oder ohne Patchplastik und die Bypassoperation. Diese chirurgischen Maßnahmen werden angewendet, wenn es sich um schwierige multiple Verschlüsse und Stenosen handelt.⁴ Sie sind vor allem indiziert, wenn es sich um Stenosen der infrarenalen Aorta über 4 cm Länge oder Okklusionen derselben handelt. Des Weiteren bei Stenosen von über 5 cm Länge und Okklusionen der Arteria iliaca. Bei der Arteria femoralis ist eine Operation in der Regel nur dann indiziert, wenn der Verschluss länger als 10 cm ist. Es werden damit Langzeitdurchgängigkeitsraten von 80% bis 90% nach fünf und 70% bis 75% nach zehn Jahren bei Aorto-femorale Bybässen erreicht. Bei der Arteria poplitea können sekundäre Durchgängigkeitsraten von 70% nach fünf Jahren erreicht werden.²⁴ Eine Meta-Analyse von Aorto-iliakalen und Aorto-femorale Bybässen hat gezeigt, dass die durchschnittliche Mortalitätsrate 4,4% beträgt. Sie wurde definiert als 30-Tage-Mortalität bzw. als perioperative Mortalität. Die Mortalitätsrate ist für den Aorto-femorale Bybass geringfügig höher (4,08%), als für den Aorto-iliakalen Bybass (3,96%).²⁵

Eine andere Möglichkeit ist die perkutane transluminale Angioplastie (PTA), ein Katheterverfahren zur Behandlung von Stenosen und Okklusionen der unteren Extremitäten, das erstmals von Dotter und Judkins 1964 beschrieben wurde.²⁶ Dieses Verfahren wurde von Grüntzig zur Ballondilatation weiterentwickelt und erstmals 1977 in Zürich erfolgreich am Menschen durchgeführt.²⁷

Für die perkutane transluminale Angioplastie der Becken- und Beinarterien wird im Normalfall die Arteria femoralis communis punktiert, da sie zur Blutstillung gut gegen den Hüftkopf komprimiert werden kann. Es wird eine Gefäßschleuse antegrad oder retrograd in Seldinger-Technik eingesetzt. Durch diese Gefäßschleuse wird ein flexibler Führungsdraht eingeführt. Mit diesem erfolgen die Sondierung der Stenose bzw. die Rekanalisation des Verschlusses. Danach wird ein geeigneter Ballonkatheter über einen starren Führungsdraht vorgeschoben und in der Stenose platziert. Dieser Ballonkatheter wird mit einem Kontrastmittel-Kochsalz-Gemisch unter Durchleuchtungskontrolle entfaltet. Dabei wird eine Überdilatation des Gefäßdurchmessers von bis zu 20% empfohlen. Ein Kriterium einer ausreichenden Dilatation, neben der Kontrollangiographie, ist das subjektive Druck- oder Dehnungsempfinden des Patienten. Anschließend wird der Ballon entleert und eine Kontrollangiographie angefertigt. Es wird eine Lumenerweiterung auf 80% oder mehr des regulären Gefäßdurchmessers angestrebt. Zusätzlich werden während des Eingriffes Heparin und ASS verabreicht. Nach Beendigung der Intervention wird ein Druckverband angelegt, der über 24 Stunden belassen wird.^{28,29}

Die Angioplastie ist hauptsächlich indiziert bei kurzen Stenosen oder Verschlüssen. Bei der infrarenalen Aorta ist die PTA nur möglich bei kurzstreckigen Stenosen von ca. 4 cm Länge. Dagegen sind bei der Arteria iliaca Stenosen bis 5 cm Länge mit schon kalzifizierender Atherosklerose für die PTA geeignet. Eine weitere Indikation der perkutanen transluminalen Angioplastie ist bei Stenosen oder Okklusionen der Arteria femoralis. Dort werden Stenosen und Okklusionen bis 10 cm Länge erfolgreich behandelt. Die infrapoplitealen Gefäße werden bei Stenosen bis 1 cm Länge durch eine PTA behandelt.³⁰

Der große Vorteil der PTA gegenüber den chirurgischen Maßnahmen ist eine geringere Invasivität und eine 30-Tage-Mortalitätsrate von unter 1%.³¹ Komplikationen können vor allem lokal an der Punktionsstelle auftreten. Dort kann es zu einen verstärkten Nachbluten kommen (3,4%) oder zur Ausbildung eines falschen Aneurysmas (0,5%). Des Weiteren besteht die Gefahr einer distalen Embolie (2,3%) und Dissektion (0,4%), AV-Fistel (0,1%) und Perforation (0,3%). Zu den systemischen Nebenwirkungen, welche aber unter 0,4% sind, gehören akutes Nierenversagen, Myokardinfarkt und Schlaganfall.³⁰ Zu den absoluten Kontraindikationen einer PTA zählen hämorrhagische Diathese und bekannte schwere Kontrastmittelunverträglichkeit. Auch bei einer Schilddrüsenüberfunktion unter thyreostatischer Therapie ist große Vorsicht geboten. Als relative Kontraindikationen gelten Adipositas und Operationsnarben in der Leiste, welche eine Punktion erschweren können. Außerdem können schwere Verkalkungen oder Sklerosen die Punktion unmöglich machen. Ein Abgangsverschluss der Arteria femoralis superficialis erschwert außerdem das Auffinden dieser Arterie mit einem Führungsdraht. Hier wird dann ein transpoplitealer Zugangsweg bevorzugt.³²

Für die Arteria iliaca werden primäre Durchgängigkeitsraten von 77% bis 96% nach einem Jahr und 61% bis 89% nach drei Jahren erreicht (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: PTA der Arteria iliaca

1. Autor	Anzahl der PTA	Primäre Durchgängigkeitsrate		
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Gupta ³³	65	79%	76%	76%
Jorgensen ³⁴	226	79%	72%	68%
Tegtmeyer ³⁵	340	96%	90%	89%
Stokes ³⁶	70	85%	74%	67%
Johnston ³⁷	580	77%	67%	61%

Die primäre Durchgängigkeitsrate der Arteria femoralis und poplitea ist nach einem Jahr 42% bis 74% und nach drei Jahren 37% bis 57% (Tabelle 2).

Tabelle 2: PTA der Arteria femoralis und poplitea

1. Autor	Anzahl der PTA	Primäre Durchgängigkeitsrate		
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Söder ³⁸	112	42%	39%	39%
Cejna ³⁹	77	63%	53%	-
Karch ⁴⁰	112	74%	62%	57%
Matsi ⁴¹	140	47%	42%	42%
Stokes ³⁶	41 der A. femoralis	61%	57%	42%
	16 der A. poplitea	52%	37%	37%

Da die Langzeitergebnisse der PTA nicht zufrieden stellend waren, wurde nach einer Möglichkeit gesucht, die primäre Durchgängigkeitsrate zu erhöhen. Eine Lösung dieses Problem scheint die Implantation eines Stents. Ein Verfahren, das 1987 von Sigwart und Puel erstmal am Menschen durchgeführt wurde.⁴²

Heutzutage stehen zwei Sorten von Stents zur Verfügung, der klassische Ballon expandierende Stent und eine neuere Generation von selbst entfaltenden Kobalt- oder Nickel-Titanium Stents. Der Ballon expandierende Stent hat ein starres Gerüst, um die Arterie zu stützen. Der Nachteil von ihm ist, dass es nach der Implantation zur Kompression kommen kann. Besonders gefährdet ist das distale Ende der Arteria femoralis, durch ein externes Trauma oder durch die Muskelaktivität innerhalb der Adduktorenloge. Die selbst entfaltenden Stents üben keine so starke radiäre Kraft innerhalb der Arterie aus. Dadurch kann es zu Gefäßumbauprozessen oder zu einer verstärkten Plaqueprogression kommen, die für eine zeitigere Restenose verantwortlich zu sein scheint.⁴³

Mit Hilfe von Stents konnte die primäre Durchgängigkeitsrate von Stenosen der Arteria iliaca auf 81% bis 98% nach einem Jahr und 83% bis 86% nach drei Jahren gesteigert werden (Tabelle 3). Die Behandlung von Okklusionen der Arteria iliaca zeigt zwar schlechtere Ergebnisse, als bei Stenosen, trotzdem hat die Implantation eines Stents einen größeren Erfolg, als die PTA ohne Stent (Tabelle 2 und 4).

Tabelle 3: Stentimplantation bei Stenosen der Arteria iliaca

1. Autor	Anzahl der Stents	Primäre Durchgängigkeitsrate		
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Murphy ⁴⁴	505	89%	86%	83%
Schürmann ⁴⁵	43	98%	89%	86%
Lammer ⁴⁶	61	91%	-	-
Sullivan ⁴⁷	394	81%	73%	-
Vorwerk ⁴⁸	188	95%	88%	86%
Henry ⁴⁹	230	94%	91%	86%

Tabelle 4: Stentimplantation bei Okklusionen der Arteria iliaca

1. Autor	Anzahl der Stents	Primäre Durchgängigkeitsrate		
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Schürmann ⁴⁵	83	89%	77%	71%
Vorwerk ⁵⁰	154	87%	83%	81%
Cikrit ⁵¹	38	87%	74%	74%

Des Weiteren werden Stents auch bei Stenosen und Okklusionen der Arteria femoralis und poplitea eingesetzt. Die primären Durchgängigkeitsraten betragen hier zwischen 22% und 81% nach einem Jahr und 48% bis 72% nach drei Jahren (Tabelle 5).

Tabelle 5: Stentimplantation in der Arteria femoralis und poplitea

1. Autor	Anzahl der Stents	Primäre Durchgängigkeitsrate		
		1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre
Jahnke ⁵²	63	78%	74%	-
Cejna ³⁹	77	63%	53%	-
Lammer ⁴⁶	80	79%	-	-
Strecker ⁵³	80	76%	51%	48%
White ⁵⁴	22	75%	64%	-
Henry ⁴⁹	188	81%	73%	72%
Gray ⁵⁵	55	22%	-	-

1.2. Das Problem der Restenose

Obwohl mit Hilfe der Stents eine Verbesserung der Langzeitdurchgängigkeitsraten erreicht worden ist, bleibt das Hauptproblem trotzdem die Restenose. Sie liegt je nach Autor zwischen 11% und 43% zwölf Monate nach der Intervention.^{49,54-56} Die Restenoserate, die als Stenose über 50% definiert ist,⁴³ ist wahrscheinlich noch bedeutend höher anzunehmen.⁵⁷ Die Restenose ist abhängig von verschiedenen Faktoren, wie der initialen Erweiterung des Gefäßdurchmessers und des arteriellen Remodeling. Diese beiden Faktoren werden vom Stent positiv beeinflusst.⁴⁶

Als Hauptgrund für die Restenose wurde die Intimahyperplasie erkannt, ein Phänomen, welches durch die Stents und die PTA ausgelöst wird.⁵⁸ Davies und Hagen definierten sie als abnorme Migration und Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen verbunden mit der Ablagerung von extrazellulärem Bindegewebe.⁵⁹ Die erste Beschreibung einer Intimahyperplasie wird auf Carrel und Guthrie zurückgeführt.⁶⁰ Sie bemerkten, dass innerhalb von Tagen nach einem Gefäßbypass die Nähte der

Anastomose mit einer glänzenden Substanz überzogen waren, ähnlich dem des „normalen Endothelium“.

Die vorherrschende Zelle der Intimahyperplasie ist die glatte Muskelzelle, welche in der Media der Arterie vorhanden ist, zusammen mit Bestandteilen des Bindegewebes (Kollagen, Elastin und Fibroblasten). Sie sorgen für einen mechanischen und strukturellen Halt der Gefäßwand. Außerdem synthetisieren glatte Muskelzellen Proteoglykane, ein Bestandteil der Extrazellulärmatrix. Die biologische Funktion der Proteoglykane reicht von mechanischer Unterstützung, Zelladhäsion und Motilität bis hin zur Proliferation.

Die Intimahyperplasie wird in ein hyperakutes, akutes und chronisches Stadium eingeteilt. Im Hyperakuten, das einige Minuten bis Stunden dauert, kommt es durch die Endothelschädigung zur Thrombozytenaggregation und Aktivierung von glatten Muskelzellen. Es werden Wachstumsfaktoren, wie der Platelet-derived growth factor und Insulin-like growth factor, aktiviert. Das akute Stadium dauert einige Wochen, dabei kommt es zur Organisation des Thrombus und zur Infiltration von Leukozyten. Zusätzlich findet eine Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen von der Media in die Intima statt. Im letzten Stadium, das bis zu einigen Monaten anhält, besteht eine Replikation der glatten Muskelzellen in der Intima und Synthese von Extrazellulärmatrix. Außerdem werden die Wachstumsinhibitoren Heparin und Stickoxid synthetisiert.⁵⁹

Einen weiteren Einfluss auf die Intimahyperplasie hat die initiale Entzündungsreaktion nach der Behandlung.⁶¹ Es gibt dabei einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der arteriellen Verletzung und dem Ausmaß der Intimahyperplasie, die zur Restenose führt. Dabei sind um den Stent Histiozyten, Lymphozyten zusammen mit Fibroblasten und neu gebildeten Kapillaren zu finden.⁶² Inoue et al. fanden zusätzlich noch Makrophagen, von Willebrand Faktor-positive-Zellen und Ansammlungen von Proteoglykanen.⁶³ Des Weiteren kommt es durch niedrige Scherkräfte an der Gefäßwand zur Intimahyperplasie.⁶⁴ Weitere Gründe für die Restenose sind die Größe, das Material und die Geometrie des Stents, rheologische

Faktoren und die Lokalisation innerhalb des arteriellen Systems.⁶⁵ So haben Stents innerhalb der Arteria femoralis und poplitea eine höhere Restenoserate, als in der Arteria iliaca (siehe Tabelle 3 und 5). Dies ist wahrscheinlich auf die verstärkte Muskelaktivität innerhalb der Adduktorenloge zurückzuführen.⁴³

Die größte Limitation der PTA und Stentimplantation ist die hohe Rate der Restenose, welche eine erneute Intervention erfordert. Da die Intimahyperplasie die wichtigste Ursache der Restenose darstellt, ist sie Gegenstand umfangreicher wissenschaftlicher Untersuchungen. Ziel dieser Untersuchungen ist die Hemmung der Intimahyperplasie. Systemische Therapiekonzepte haben dabei bisher keine Erfolge gezeigt.⁶⁶ Umgekehrt gibt es inzwischen lokale Ansätze, die erste Erfolge in der Inhibition der Intimahyperplasie gezeigt haben. Das erste lokale Therapiekonzept war dabei die endovaskuläre Brachytherapie nach Angioplastie. Dabei wurde für periphere Gefäße ein Gammanuklid Iridium-192 mit einer mittleren Aktivität von 200 GBq mittels Afterloadinggerät verabreicht, um die Proliferation der glatten Muskelzellen zu verhindern. Die mittlere Bestrahlungszeit betrug 263 Sekunden. Die Vienna-2-Studie war die erste prospektiv randomisierte Studie an peripheren Arterien, die ein Wiederauftreten der Stenose bei 54% der Patienten mit alleiniger PTA und 28% mittels PTA und Brachytherapie nach sechs Monaten nachwies.⁶⁷

Eine weitere Möglichkeit wird in Stents gesehen, die mit einem antiproliferativen Medikament beschichtet sind. Derzeit haben zwei Substanzen ihre Wirksamkeit in klinischen Studien bewiesen. Morice et al. konnten in ihrer klinischen Studie an 238 Patienten mit einem Sirolimus (Rapamycin) beschichteten Stent die Rate der Stenose auf 15% in den Koronararterien senken, im Gegensatz zur Kontrollgruppe (37%).⁶⁸ Mit einem Paclitaxel beschichtetem Stent konnte an einer klinischen Studie an 238 Patienten eine Reduktion der Stenose auf 14% in den Koronararterien erzielt werden.⁶⁹

In der Peripherie hingegen sind die bisherigen Ergebnisse des Einsatzes von beschichteten Stents enttäuschend. So kam es in einer ersten kleinen Studie zwar zu einer geringen Reduktion der Restenoserate nach sechs Monaten von 30,9% in der

längerte Inhibition des Wachstums von glatten Muskelzellen hatte.⁷⁴ Eine weitere Möglichkeit sieht man in der Benutzung von Stents, die mit Paclitaxel beschichtet sind. Die präklinischen Studien von Heldman et al. an den Koronararterien im Schweinmodell zeigten eine geringere Neointima und ein weiteres Lumen gegenüber der Kontrollgruppe.⁷⁵ Ebenso konnten Farb et al. eine Reduzierung der Neointima in der Arteria iliaca des Neuseelandhasen vorweisen.⁷⁶ In den klinischen Studien an den Koronararterien konnte eine dosisabhängige Reduzierung der Intimahyperplasie erreicht werden.⁶⁹

1.4. Alternative Applikationsform: Einmalgabe mit Kontrastmittel/Ballon

Scheller et al. zeigten in Zellkulturexperimenten mit glatten Gefäßmuskelzellen von Rindern, dass eine Zugabe von Paclitaxel zu dem Kontrastmittel Iopromid-370 für drei, zehn und 60 Minuten eine signifikante Reduktion der Zellproliferation hatte. Dabei zeigte die Inkubationszeit von drei und zehn Minuten die gleiche Wirksamkeit, wie eine von 60 Minuten.⁷⁷ Das führte zu der Überlegung, ob nicht bereits eine kurze einmalige Applikation von Paclitaxel, entweder gelöst im Kontrastmittel oder als Ballonbeschichtung, bei der Stentimplantation die gleichen Resultate hätte, wie ein mit Paclitaxel beschichteter Stent. Kontrastmittel zeichnen auf Grund niedriger Flusssgeschwindigkeit die Kontur der Arterie für einige Sekunden nach. Diese Adhäsion des Kontrastmittels an das Endothelium bietet die Basis für antiproliferative Medikamente. Des Weiteren ist eine schnelle Aufnahme des Medikamentes durch die Gefäßwand nötig, um eine ausreichende Inhibition des Zellwachstums zu erreichen. Antiproliferative Taxoide, wie Paclitaxel sind dafür sehr gut geeignet. Sie sind sehr lipophil und werden somit schnell vom Gewebe aufgenommen.⁷¹

Diese alternative Applikationsform würde zu einer größeren Flexibilität bei der Behandlung der pAVK führen, da man nicht auf einen bestimmten Typ von Stent angewiesen ist. Außerdem würde sich das Behandlungsspektrum auch auf Arterien erweitern, wo man in der Regel keine Stents einsetzt (z.B. Unterschenkelarterien).