

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob es möglich ist mit einem Paclitaxel beschichteten Ballonkatheter bzw. Paclitaxel im Kontrastmittel eine Reduktion der Restenoserate nach peripherer PTA mit Stentimplantation im Schweinmodell zu erreichen. Die Ergebnisse der Kontrollangiographie nach fünf Wochen zeigten jeweils für die Behandlungsgruppe Paclitaxel im Kontrastmittel und der Behandlungsgruppe mit der Paclitaxel-Ballonbeschichtung (Methode EEE) eine signifikante Reduktion der Stenoserate auf $18 \pm 12\%$ und $12 \pm 18\%$ (Kontrollgruppe: $38 \pm 20\%$). Des Weiteren konnte für diese beiden Verfahren auch eine signifikante Reduktion des Gefäßlumenverlust (Paclitaxel-Iopromid-370: $0,86 \pm 0,52$ mm, Ballonbeschichtung EEE: $0,73 \pm 0,54$ mm) nachgewiesen werden, im Vergleich zur Kontrollgruppe ($1,58 \pm 0,80$ mm). Die Therapiegruppe mit der Paclitaxel-Ballonbeschichtung (Methode Ac) erreichte ebenfalls eine Reduktion der Stenose und des Gefäßlumenverlustes, diese Reduktionen waren allerdings nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe ($p = 0,059$ bzw. $p = 0,065$). Dies ist möglicherweise auf die geringere Dosis der Ballonbeschichtung und die kleinere Fallzahl in der Behandlungsgruppe zurückzuführen. Scheller et al. haben dieselbe Technik an Koronararterien im Schweinmodell getestet und kamen zu sehr ähnlichen angiographischen Ergebnissen. Die dabei zusätzlich durchgeführten histologischen Untersuchungen zeigten eine Inhibition der Intimahyperplasie.^{77,79,80}

In den letzten Jahren wurden mit antiproliferativen Medikamenten beschichtete Stents bei der Behandlung von Stenosen eingeführt. Diese haben sich inzwischen in der Kardiologie etabliert. Die meisten Erfahrungen liegen mit Paclitaxel und Sirolimus (Rapamycin) vor.

Heldman et al.⁷⁵, Drachman et al.⁸¹ und Farb et al.⁷⁶ konnten in präklinischen Studien mit Paclitaxel beschichteten Stents eine Reduktion der Neointima^{76,81} und des Gefäßlumenverlustes⁷⁵ nachweisen. Obwohl diese präklinischen Versuche erfolgreich waren, zeigten sie auch Probleme auf. So kam es bei Farb et al.⁷⁶ und Drachman et

al.⁸¹ bei den beschichteten Stents zu einer inkompletten Heilung nachdem das Endothel verletzt war. Diese war noch nach sechs Monaten anhand vermehrter Makrophagendichte nachzuweisen.⁸¹ Die Entzündungsreaktion um die beschichteten Stentstreben führte zu einem verzögerten Heilungsprozess, der durch die Persistenz von Fibrinablagerungen, welche die Stentstreben umgeben, charakterisiert war. Weiterhin traten vermehrt intraintimale Hämorrhagien sowie Medianekrosen auf.⁷⁶ Eine weitere mögliche Ursache für die verstärkte Entzündungsreaktion wird in der Polymermatrix, die die Stentstreben umgibt, gesehen. Van der Giessen et al.⁸² zeigten, dass biologisch abbaubare und nicht biologisch abbaubare Polymere in Koronararterien von Schweinen zu akuten und chronischen Entzündungsreaktionen, fibrozellulären Hyperplasien und Thrombosen führen können. Im Gegensatz dazu kam es in den Studien bei den verwendeten Kontrollstents zu keinen verstärkten Entzündungsreaktionen. Hier fand sich eine vollständige Endothelialisierung der Stents durch glatte Gefäßmuskelzellen, Kollagen und Hyaluron mit etwas Fibrin. In einer klinischen Studie von Park et al.⁶⁹ zeigte die Verwendung eines Paclitaxel beschichteten Stents an Koronararterien eine signifikante Reduktion der Stenose auf 14% im Gegensatz zur Kontrollgruppe 39%. Die Autoren fanden weiterhin, dass Thrombozytenaggregationshemmer, vorzugsweise Ticlopidin oder Clopidogrel in Kombination mit Aspirin gegeben, erforderlich sind, um eine spätere Thrombose zu verhindern.^{68,69} Diese Ergebnisse wurden auch von der BASKET-LATE-Studie bestätigt. Wenn Clopidogrel abgesetzt wurde, kam es häufiger zu Spätthrombosen oder Myokardinfarkten bei den Medikamentenbeschichteten Stents (2,6%), als bei den unbeschichteten Kontrollstents (1,3%).⁸³

Die etablierte Form der mit Medikamenten beschichteten Stents geht davon aus, dass eine längerfristige Freisetzung erforderlich ist, um die Intimahyperplasie zu verhindern. Die bisherigen Ergebnisse einschließlich der in dieser Arbeit vorgestellten zu Paclitaxel beschichteten Ballons belegen, dass eine sehr kurze lokale Applikation von ca. einer Minute während der PTA ausreicht, um die Intimahyperplasie längerfristig zu unterdrücken. Es scheint, dass die kurzzeitige Exposition von relativ hohen Paclitaxelkonzentrationen die frühen Wachstumsstimulierenden Faktoren blockiert, welche die Intimahyperplasie auslösen. Wahrscheinlich ist die feste Bindung an die

β -Untereinheit der Mikrotubuli ein auslösender Faktor. Die dabei entstehenden nicht funktionsfähigen Mikrotubuli führen zu einer lang anhaltenden Veränderung des Zytoskeletts. Dabei verändert sich die Zellstruktur, Größe und auch die Motilität der glatten Gefäßmuskelzelle und verhindert so die Proliferation und Migration dieser.⁸⁴ Eine entscheidende Frage ist, ob die Hemmung der Intimahyperplasie über die in dieser Arbeit untersuchten fünf Wochen hinaus wirkt. Für die Koronararterien gibt es hierzu bereits sehr gute klinische sechs Monatsergebnisse.⁸⁵ Für periphere Arterien konnte anhand dieser Arbeit die prinzipielle Wirksamkeit am Tiermodell mit kürzerer Verlaufskontrolle gezeigt werden. Eine unter anderen an unserer Klinik derzeit laufenden klinischen Studie an peripheren Arterien bestätigt bisher die guten Ergebnisse dieser Arbeit im längeren Verlauf von einem Jahr.

Damit die kurzzeitige Applikation von Paclitaxel effektiv ist, müssen zwei Bedingungen erfüllt sein: Erstens muss eine ausreichende Dosis die Arterienwand während der Intervention erreichen. Zweitens muss das Medikament, welches nur für eine kurze Zeit vorhanden ist, längerfristig die Intimahyperplasie unterdrücken. Die Resultate der vorliegenden Arbeit, wie auch von früheren Untersuchungen zeigen, dass beide Bedingungen erfüllt sind. Scheller et al. maßen die Paclitaxelkonzentration beschichteter Ballons vor und nach dem Einführen in Schweinekoronarien über einen liegenden Führungskatheter mit anschließender Entfernung, die Ballons wurden dabei nicht entfaltet. Dabei zeigte sich, dass während der Prozedur nur 6% des Medikaments vom Ballon abgegeben wurde. Dagegen wurden 80% der Paclitaxeldosis im direkten Kontakt in die Arterienwand abgegeben, wenn die Ballons entfaltet wurden. Messungen der jeweiligen arteriellen Segmenten zeigten, dass der größte Anteil von Paclitaxel in das Gewebe aufgenommen wurde.⁸⁰ In der vorliegenden Arbeit waren nach der Angiographie nur noch 10% bis 11% von dem Paclitaxel auf den Ballons nachweisbar. In einer anderen Studie am Schweinmodell wurde gezeigt, dass die Aufnahme von Paclitaxel während einer intrakoronaren Applikation sehr hoch war, wenn Paclitaxel im Kontrastmittel gelöst wurde: Fünf Minuten nach der Angioplastie überstieg die Medikamentenkonzentration in der Arterienwand die systemische Konzentration um das 20 bis 30fache.⁷⁷ Paclitaxel ist stark lipophil und schlecht wasserlöslich. Diese Wasserlöslichkeit kann verbessert werden, wenn Paclitaxel in 50% Ethanol und 50% Cremophor (Taxol) gelöst wird. Beide Substanzen

sind toxisch und Cremophor löst häufig allergische Reaktionen aus. Die Löslichkeit von Paclitaxel im Kontrastmittel ist höher, als in einer Kochsalzlösung.⁷⁹ Somit ist ein Kontrastmittel der geeignete Träger für die lokale Applikation von Paclitaxel. Wenn Paclitaxel erst einmal in Kontakt mit der arteriellen Wand gekommen ist, ermöglicht die hydrophobische Zellmembran eine leichte Diffusion des lipophilen Paclitaxel und sorgt so für eine schnelle und effektive lokale Aufnahme. Speck et al. verglichen intrakoronare Applikationen von Taxol gelöst in einer Kochsalzlösung mit der von Paclitaxel gelöst im Kontrastmittel. Sie fanden höhere Konzentrationen von Paclitaxel innerhalb der Arterienwand, wenn Paclitaxel im Kontrastmittel gelöst war, obwohl eine höhere Gesamtkonzentration in die Arterie der Taxolgruppe appliziert wurde.⁸⁶ Zwei Stunden nach der intraarteriellen Paclitaxel- und Kontrastmittelapplikation war die Paclitaxelkonzentration innerhalb der Arterienwand immer noch so hoch, dass die Proliferation der Gefäßmuskelzelle inhibiert werden konnte.⁷⁷

Die Effektivität einer sehr kurzen Exposition von Paclitaxel zur Inhibierung der Intimahyperplasie wird ebenfalls durch experimentelle Daten unterstützt. Es wurde gezeigt, dass durch eine einzige kurze Applikation von drei Minuten die Gefäßmuskelzellproliferation für zwölf Tage *in vitro* unterdrückt werden kann.⁷⁷ Die längere Applikation derselben Paclitaxelkonzentration hatte keine weiteren Effekte. Bedenkt man das die Inflationszeit der Ballons in dieser Studie eine Minute war und es zu wiederholten Applikationen des Kontrastmittel-Paclitaxel-Gemisches während der kurzzeitigen Intervention kam, war die Expositionszeit in der vorliegenden Arbeit innerhalb derselben Größenordnung, wie in der zuvor genannten *in vitro* Studie.

Ein anderes antiproliferatives Medikament ist Sirolimus (Rapamycin), welches mittlerweile in der Kardiologie ebenfalls etabliert ist. Im Gegensatz zu Paclitaxel ist Sirolimus ein Immunsuppressivum, das zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation zugelassen ist. Sirolimus hat einen Vorteil gegenüber Paclitaxel. So konnten Suzuki et al.⁸⁷ in den präklinischen Tierstudien am Schweinemodell beweisen, dass die Sirolimus beschichteten Stents keine Entzündungsreaktion auslösen. Sirolimus verhindert sogar die Entzündungsreaktion durch die Blockierung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Die Entzündung ist bis

jetzt das Hauptproblem bei den Paclitaxel beschichteten Stents. In dieser Hinsicht bieten Sirolimus beschichtete Stents Vorteile.

Morice et al. konnten in einer klinischen Studie an 238 Patienten zeigen, dass Sirolimus beschichtete Stents die Restenosebildung (>50% Stenose des Gefäßdurchmessers) in den Koronararterien verhinderten im Vergleich zur Kontrollgruppe (27%). Bei dieser Studie wurden aber keine komplexen oder kalzifizierten langstreckigen Stenosen behandelt. Die Patienten wiesen insgesamt auch nur ein niedriges Gesamtrisiko auf. Des Weiteren war es zu einer vermehrten Stenosierung an den Enden der Stents gekommen. Dabei gab es teilweise keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Sirolimusstent (12%) und dem Kontrollstent (14%).⁶⁸ Dieses Phänomen der Stenosierung symmetrisch um den Stent herum und außerhalb der eigentlichen Läsion wird als Kanteneffekt („edge effect“) bezeichnet. Dieser Kanteneffekt kann durch die lokale Applikation von Paclitaxel im Kontrastmittel verhindert werden, da hierbei das gesamte Gefäß dem Paclitaxel ausgesetzt ist. Es könnten also auch solche Stenosen behandelt werden, die normalerweise nicht mit Stents versorgt werden. Des Weiteren wäre man auf keinen bestimmten Stenttyp angewiesen, sondern könnte die Methode mit jedem beliebigen Stent kombinieren.

Für periphere Arterien erbrachte der Sirolimus-Stent weniger gute Ergebnisse. Duda et al. behandelten in ihrer Studie (SIROCCO I) 18 Patienten mit einem Sirolimus beschichteten Stent und 18 Patienten mit einem unbeschichteten Stent (Arteria femoralis superficialis). Dabei konnten sie zwar eine gewisse Reduktion der Restenose (Stenose über 50%) der beschichteten Stents aufzeigen: Signifikante Restenosen traten nur in der Kontrollgruppe (18% der Patienten), nicht aber in der Behandlungsgruppe auf. Der mittlere Gefäßdurchmesser innerhalb des Stents war mit 4,95 mm in der Sirolimusgruppe signifikant größer als in der Kontrollgruppe (4,31 mm, $p = 0,047$). Der durchschnittliche Stenosegrad zeigte bei den Sirolimus beschichteten Stents mit 23% jedoch keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe (31%).⁵⁷ In der nachfolgenden durchgeführten SIROCCO II Studie wurden 57 Patienten 29 Sirolimus beschichtete Stents und 28 unbeschichtete Stents in die Arteria femoralis superficialis eingesetzt. Die Ergebnisse nach sechs Monaten waren enttäuschend und zeigten ein nur minimal größeres mittleres Gefäßlumen bei den Sirolimus beschichteten Stents im Vergleich zu den unbeschichteten Kon-

trollstents (4,94 versus 4,76 mm) und eine geringere Restenoserate, (19 versus 21 %). Diese Unterschiede waren nicht signifikant.⁷⁰ Die Gründe für die geringe Effektivität des Sirolimus-Stent in den peripheren Arterien sind bis jetzt noch unklar. Ein Grund wird in der verstärkten Muskelaktivität des Beines gesehen, vor allem innerhalb der Adduktorenloge,⁴³ außerdem in der Länge der behandelten Stenosen und in der spezifischen Hämodynamik dieser Gefäße.^{88,89} Weitere mögliche Faktoren sind die unterschiedliche Dosis der Medikamente bzw. deren Kinetik.

Eine weitere Möglichkeit zur Verhinderung der Restenose wird in der Brachytherapie gesehen. Es wurde in der Vienna 2 Studie gezeigt, dass die Brachytherapie signifikant die Restenoserate senken kann. Dort wurden 57 Patienten mit einer PTA mit Brachytherapie (12 Gy von einer ¹⁹²Ir Quelle wurde verwendet) und 56 Patienten mit alleiniger PTA an der Arterie femoralis und poplitea behandelt. Die kumulative Durchgängigkeitsrate nach zwölf Monaten betrug bei der PTA und Brachytherapie Gruppe 64% und bei alleiniger PTA 35%. Trotz der guten Ergebnisse hat die Brachytherapie von allen neuen Therapieformen die meisten Nebenwirkungen. So kam es schon in der Vienna 2 Studie vermehrt zu Ektasien in den behandelten Segmenten.⁶⁷ Diese Ektasien können immer zur Ausbildung eines Pseudoaneurysmats führen, welches eine Behandlung erfordert. Für die Anwendung der Brachytherapie mittels Afterloading sind speziell angefertigte Katheter notwendig. Außerdem kann diese Therapie nicht in einem normalen Angiographieraum durchgeführt werden. So muss der Patient in eine geeignete Strahlenabteilung mit Strahlenschutzabschirmungen gebracht werden. Das kann zu logistischen Problemen führen. Diese speziellen Anforderungen führen zu einer kostenintensiveren und längeren Behandlung des Patienten. Eine weitere Folge der Brachytherapie ist die späte Thrombose. Diese wird hauptsächlich durch die nicht reendothelisierten Segmente nach der Brachytherapie induziert. Sie verursachen eine vermehrte Plättchenrekutierung. Die entstehenden Thromben haben einen geringeren Fibrinanteil und sind dadurch weniger stabil. Diese späte Thrombose trat im Durchschnitt sechs Monate nach der Bestrahlung auf. Auffällig war dass Ticlopidin oder Clopidogrel nur für vier Wochen in diesen Studien verabreicht wurde.⁹⁰ Eine Verlängerung der Medikation führte dann

zu erheblich niedrigeren Thromboseraten.^{91,92} Es besteht aber weiter Unklarheit darüber, wie lange die medikamentöse Therapie fortgeführt werden soll oder wie lange der prokoagulatorische Effekt der Brachytherapie vorhält.

Neben der Brachytherapie wurde versucht mit radioaktiven Stents die Stenoserate zu senken.⁹¹ Dabei traten ähnliche Probleme auf wie bei den beschichteten Stents mit Paclitaxel. Es kam wieder zu einer inkompletten Heilung mit einer verstärkten Entzündungsreaktion um den Stent herum. Diese führten zu einer erhöhten Stenosierung außerhalb des Stents.⁹² Als Folge dieser Therapie wird die Intimahyperplasie nicht verhindert, sondern nur auf einen späteren Zeitpunkt aufgeschoben. So kam es bei Kay et al.⁷⁶, die 40 Patienten mit ³²P radioaktiven Stents in den Koronarien behandelten zwischen dem sechsten und zwölften Monat zu einer „rebound“ Hyperplasie, die zu einer Progression der Restenose innerhalb des Stents führte. Es war eine Reintervention bei 19% der Patienten nötig, welche in den ersten sechs Monaten ereignisfrei gewesen waren. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass die radioaktiv beschichteten Stents bei Patienten mit vorhandener Restenose zu einer hohen Rate von späteren totalen Okklusionen führen. Diese ganzen Probleme sind vor Therapiebeginn zu bedenken. Eine Behandlung von Patienten mit Paclitaxel, welches nur im Kontrastmittel gelöst wird, erfordert keine speziellen Katheter oder Vorrichtungen. Diese Behandlung ist in jeder Angiologieabteilung durchführbar.

Eine Limitation dieser Arbeit ist die Kürze des Beobachtungszeitraums. Es ist nachgewiesen worden, dass im Tiermodell die Heilung nach Stentimplantation 28 Tage beträgt,⁹³ im Gegensatz dazu beim Menschen ca. drei bis sechs Monate.⁹⁴ Mit der Kürze des Beobachtungszeitraumes können keine Aussagen gemacht werden, ob der antiproliferative Effekt darüber hinaus anhält. Das ist besonders wichtig für die so genannte späte Restenose. Diese tritt erst nach sechs Monaten beim Menschen auf und kann dazu führen, dass am Ende des ersten Jahres eine erneute Intervention vorgenommen werden muss, obwohl die Patienten in den ersten Monaten ereignisfrei waren. Im Schweinmodell müssten die Tiere über einen Zeitraum von drei

Monaten beobachtet werden, um diesen Effekt zu belegen. Dies gilt auch für die Entwicklung einer eventuellen späten Thrombose.

Eine weitere Limitation der Schweinestudie ist, dass die Stents nicht in arteriosklerotisch vorgeschädigten Arterien eingesetzt wurden. Im Schweinmodell wird die Intimahyperplasie durch die Überdehnung der Arterien bei der Stentimplantation erreicht.⁷⁸ Es kann also keine Aussage gemacht werden, ob Paclitaxel nicht eventuell schlechter aufgenommen werden kann, wenn auf dem Endothel sich noch arteriosklerotische Plaques befinden.

Wegen technischer Probleme während der Explantation der behandelten Arterien war keine Histologie verfügbar, stattdessen wurde die Quantitative Angiographie als indirekte Messung der Intimahyperplasie verwendet. Auf der anderen Seite ist die Angiographie der Goldstandard für Gefäßstenosen. Darüber hinaus gilt die Angiographie als verlässlicher als die Histologie in der Quantifizierung von Stenosen, da die Histologie zur Überschätzung von Stenosen neigt.⁹⁵ Diese waren die Grundlage für die Auswertung der Studie. Das Fehlen der Histologie führte dazu, dass der Entzündungsgrad an den Stentstreben nicht beurteilt werden konnte. Die Entzündungsreaktion und dadurch verzögerte Heilung ist ein Hauptproblem bei den Paclitaxel beschichteten Stents. In dieser Studie wurden keine beschichteten Stents verwendet, so dass eine Entzündungsreaktion eher unwahrscheinlich ist. Die histologischen Ergebnisse an den Koronarien bestätigen dieses.^{77,80} Wenn es zu keiner verzögerten Heilung kommt, dürfte auch die Gefahr einer späten Thrombose sinken, da die Plättchenaggregation durch das geschädigte Endothel begünstigt wird.

Zurzeit ist Paclitaxel nur für den intravenösen Gebrauch, nicht für den intraarteriellen zugelassen. Trotzdem führte die eingesetzte Paclitaxeldosis an den Schweinen zu keinen Nebenwirkungen. Die Gesamtdosis beim Menschen würde zwischen 6 und 17 mg betragen. Die Dosis im Rahmen einer Krebstherapie beträgt 175 mg/m^2 , was einer Einzelgabe von 250 bis 350 mg entspricht. Es würde also nur zwischen 2% und 5% der Tumordosis erreicht werden. Die gesamte Paclitaxeldosis für Ballons war weniger als 0,5 mg. Von diesem wurden ungefähr 80% von der Arterienwand aufgenommen. Es konnte also nur ein geringfügiger Anteil systemisch wirksam werden. Außerdem wurden keine Nebenwirkungen gesehen.

Zusammenfassend ist mit dieser Arbeit belegt worden, dass die lokale Applikation von Paclitaxel im Kontrastmittel bzw. als Ballonbeschichtung zu einer signifikanten Reduktion des Stenosegrades nach peripherer Stentimplantation im Schweinemodell führt. Dieses neue Therapieverfahren könnte eine wirksame und flexible Strategie zur Verhinderung der Restenose sein. Um die Ergebnisse auch beim Menschen zu bestätigen, findet derzeit eine deutschlandweite multizentrische klinische Studie statt, an der auch unsere Klinik teilnimmt.