

## 6. Zusammenfassung

### Hintergrund und Fragstellung

Eine wesentliche Limitation der PTA peripherer Arterien mit oder ohne Stentimplantation ist die hohe Restenoserate, die je nach Gefäßetage zwischen 20 bis 80% nach einem Jahr liegt, und häufig eine erneute Intervention erfordert. Als Hauptursache der Restenosierung gilt die Intimahyperplasie. Diese wird durch die Proliferation und Migration der glatten Gefäßmuskelzellen von der Media in die Intima hervorgerufen. Paclitaxel, ein Chemotherapeutikum, verhindert dieses durch die Ausbildung von falschen Mikrotubuli, die das Zytoskelett der Zelle verändern und so die Proliferation und Migration verhindern. Durch diesen Wirkungsmechanismus kann Paclitaxel effektiv die Intimahyperplasie verhindern. Dieses haben Studien mit Paclitaxel beschichteten Stents gezeigt.

Ziel dieser Arbeit war es, ob die lokale Applikation von Paclitaxel als Ballonbeschichtung bzw. im Kontrastmittel gelöst zu einer Reduktion der Stenoserate nach peripherer Stent Angioplastie am Schweinmodell führt.

### Material und Methode

Es wurden 22 Hausschweinen jeweils zehn Stents mit einem Paclitaxel beschichteten Ballon (Methode Ac und EEE), 14 Stents mit 6,4 mg Paclitaxel in 50 ml Kontrastmittel gelöst, sowie zehn Kontrollstents in die Arteria iliaca oder Arteria poplitea in Inhalationsanästhesie implantiert. Die Intimahyperplasie wurde durch eine Überdehnung von ca. 20% ausgelöst, die Stents dienten im Wesentlichen zur Markierung des therapierten Gefäßareals für die Verlaufskontrolle. Die Ballons wurden in jeweils zwei unterschiedlichen Verfahren mit Paclitaxel beschichtet. Bei der Ac Beschichtung wurde Aceton als Lösungsmittel verwendet mit  $1,2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  Paclitaxel. Ethylacetat wurde bei der EEE Beschichtung genutzt mit  $1,8 \mu\text{g}/\text{mm}^2$  Paclitaxel. Die Schweine erhielten zur Prophylaxe von Stentthrombosen Ticlopidin und Aspirin. Nach fünf Wochen erfolgte eine Reangiographie der therapierten Gefäße, welche quantitativ ausgewertet wurde. Als Parameter für die Wirksamkeit der Therapie dienten der minimale Gefäßdurchmesser nach fünf Wochen, der mit dem nach der

Stentimplantation verglichen wurde, zusätzlich der Stenosegrad und der Gefäßlumenverlust.

### Ergebnisse

Der minimale Gefäßdurchmesser war nach fünf Wochen in den Behandlungsgruppen mit dem Paclitaxel beschichteten Ballon (EEE Methode,  $3,27 \pm 0,54$  mm) und Paclitaxel gelöst im Kontrastmittel ( $3,14 \pm 0,52$  mm) signifikant größer als in der Kontrollgruppe ( $2,4 \pm 0,8$  mm). In diesen beiden Behandlungsgruppen konnte auch eine signifikante Reduktion des Restenosegrades (Ballonbeschichtung EEE:  $12 \pm 18\%$ , Kontrastmittel-Paclitaxel:  $18 \pm 20\%$ ) und des Gefäßlumenverlustes (Ballonbeschichtung EEE:  $0,73 \pm 0,54$  mm, Kontrastmittel-Paclitaxel ( $0,86 \pm 0,52$  mm) gegenüber der Kontrollgruppe ( $38 \pm 20\%$ ;  $1,58 \pm 0,80$  mm) nachgewiesen werden. Die Behandlungsgruppe mit dem Paclitaxel beschichteten Ballon der Methode Ac zeigte zwar auch bessere Werte (MLD:  $3,13 \pm 0,77$  mm; Stenosegrad:  $18 \pm 22\%$ ; Gefäßlumenverlust:  $0,87 \pm 0,52$  mm) als die Kontrollgruppe, diese waren ihr gegenüber aber nicht signifikant (MLD:  $p = 0,065$ ; Stenosegrad:  $p = 0,059$ ; Gefäßlumenverlust:  $p = 0,065$ ). Toxische Nebenwirkungen traten bei der Gabe von Paclitaxel nicht auf.

### Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte mit dieser Arbeit die Wirksamkeit der lokalen Paclitaxelapplikation mittels beschichteter Ballons bzw. durch ein Gemisch mit Kontrastmittel zur Behandlung der Restenose bei peripherer Stent-PTA am Schweinemodell gezeigt werden. Dieses neuartige Behandlungskonzept wird derzeit in einer multizentrischen klinischen Studie an Patienten untersucht.