

Gefäßmedizin

Zeitschrift für

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Medikamentenbeschichtete

Angioplastie-Ballons für peripher-arterielle Eingriffe

Diehm N, Diehm C

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2010;

7 (3), 6-10

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD April 2026

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102). Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomanan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur: Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
P H A R M A

Medikamentenbeschichtete Angioplastie-Ballons für peripher-arterielle Eingriffe

N. Diehm¹, C. Diehm²

Kurzfassung: Seit der ersten perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA), welche 1977 in Zürich durchgeführt wurde, bleibt die Restenose-Problematik ein relevanter Nachteil dieser eleganten minimal-invasiven Behandlungsoption.

Verschiedene Versuche, die Restenoserate nach PTA zu senken, wie zum Beispiel die endovaskuläre Bestrahlung (Brachytherapie), und verschiedene medikamentöse Ansätze konnten unsere Erwartungen bislang nicht erfüllen.

In den vergangenen Jahren wurden zunehmend moderne Nitinolstents eingesetzt mit dem Ziel, die Restenosewahrscheinlichkeit und die hieraus entstehende Notwendigkeit für wiederholte notwendige endovaskuläre Eingriffe an der initial behandelten Zielläsion zu senken. Im Gegensatz zur koronaren Intervention konnten sich medikamentenbeschichtete Stents in der endovaskulären Behandlung von Patienten mit peripher-arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) nicht durchsetzen, weil die komplexen biomechanischen Anforderungen des femoro-poplitealen Segments durch die aktuellen Stentdesigns nur unzureichend erfüllt zu sein scheinen.

Im Bereich der Unterschenkelarterien ist die Restenoserate nach Ballonangioplastie noch höher als im femoro-poplitealen Segment. Auch hier ist die klinische Effizienz von Stents fraglich, zumal es sich bei Patienten, bei denen eine Indikation zu PTA der Unterschenkelarterien besteht, oftmals um sehr langstreckige Obstruktio-

nen handelt. Medikamentenfreisetzende PTA-Ballons sind eine neue erfolgversprechende Technologie, welche darauf abzielt, die Restenosewahrscheinlichkeit durch Applikation von proliferationshemmenden Substanzen wie Paclitaxel in die Gefäßwand zu senken. Erste Studien aus der koronaren und femoro-poplitealen Strombahn haben deren klinische Effizienz bereits belegt. Dieses Manuskript soll eine Übersicht über den klinischen Nutzen von medikamentenfreisetzenden Ballons in der peripher-arteriellen Intervention vermitteln.

Schlüsselwörter: endovaskuläre Kathethertherapie, Paclitaxel, peripher-arterielle Verschlusskrankheit, Claudicatio intermittens, kritische Extremitätenischämie, Restenose

Abstract: Clinical Utility of Drug-Coated Balloons for Endovascular Revascularization of Peripheral Arteries. Ever since the first percutaneous transluminal angioplasty (PTA) carried out in Zürich in 1977, restenosis still remains a major drawback of this fascinating minimal-invasive treatment option. Numerous attempts to improve patency rates after balloon angioplasty including drug treatment approaches and endovascular brachytherapy have been investigated and did not meet our expectations.

Recently, Nitinol stents were shown to reduce rates of restenosis and target lesion revascula-

risation in patients undergoing endovascular revascularization of long femoro-popliteal obstructions. Despite further technical refinements in Nitinol stent technology, restenosis occurs in approximately every third patient undergoing femoro-popliteal stenting. Very likely related to the fact that the complex biomechanical prerequisites of the femoro-popliteal tract are not met by current Nitinol stent designs, earlier clinical trials failed to show additional benefits of Nitinol drug-eluting stent technology. Recurrence rates after below-the-knee PTA and stenting were reported to be even higher than those following femoro-popliteal revascularization.

Current concepts on prevention and treatment of restenosis after PTA or stenting are based on sustained antiproliferative Paclitaxel release into the arterial wall. Drug eluting balloons are a novel promising technology aimed at inhibiting restenosis after PTA. Its clinical efficacy in reducing restenosis has been proven for coronary arteries as well as the femoro-popliteal segment.

Purpose of this manuscript is to review the clinical utility of drug-eluting balloons for lower limb endovascular interventions. **Z Gefäßmed 2010; 7 (3): 6–10.**

Key words: endovascular revascularization, Paclitaxel, peripheral arterial disease, intermittent claudication, critical limb ischemia, restenosis

■ Einleitung

Die endovaskuläre Therapie hat sich in den vergangenen Jahren gegenüber der offenchirurgischen Revaskularisation als primäre Behandlungsoption sowohl für Patienten mit Claudicatio intermittens als auch mit kritischer Extremitätenischämie etabliert. Die Restenose, verursacht durch neointimale Hyperplasie, stellt seit der ersten Angioplastie, welche vor über 3 Jahrzehnten in Zürich durch Grüntzig durchgeführt worden war, die Achillesferse der endovaskulären Therapie dar. In Abhängigkeit der behandelten Läsionslänge und -morphologie kann die Restenoserate nach Ballonangioplastie im femoro-poplitealen Segment 50 % und höher sein, während im infrapoplitealen Bereich die Restenosewahrscheinlichkeit nach alleiniger Ballonangioplastie noch höher sein kann.

Durch die Einführung von modernen Nitinolstents konnten die Restenoseraten und die Notwendigkeit, die initial behandelte Läsion erneut zu behandeln, im femoro-poplitealen Segment deutlich gesenkt werden. Trotz dieser technischen Verbesserungen treten Restenosen nach femoro-poplitealen Stenting immer noch bei bis zu jedem dritten Patienten auf. Im Gegensatz zur koronaren Intervention konnten sich medikamentenbeschichtete Stents in der Peripherie bislang nicht durchsetzen.

Das femoro-popliteale Segment ist im Rahmen des Bewegungsumfanges der unteren Extremität hochflexibel und muss daher verschiedensten biomechanischen Ansprüchen gerecht werden, welche durch aktuelle Stentdesigns nur unzureichend erfüllt werden. Daher treten Restenosen in Abhängigkeit der Läsionslänge nach femoro-poplitealer Ballonangioplastie in bis zu 60 % und nach Stentimplantation in etwa 30 % der Fälle auf.

Die Entwicklungen im Bereich der Stents für Unterschenkelarterien sind in ähnlichem Maße bislang unzureichend. Zwar vermögen medikamentenbeschichtete Koronarstents bei kurzstreckigen arteriellen Unterschenkelarterienläsionen gute Offenheitsraten zu erzielen, doch findet sich bei Patienten mit kriti-

Eingelangt am 20.07.2010; angenommen am 24.07.2010

Aus dem ¹Schweizerischen Herz- und Gefäßzentrum, Inselspital, Universität Bern, und dem ²Klinikum Karlsbad, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Nicolas Diehm, Abteilung für Klinische und Interventionelle Angiologie, Schweizerisches Herz- und Gefäßzentrum, Inselspital, Universität Bern, CH-3010 Bern, Freiburgstrasse; E-Mail: diehm@gmx.ch

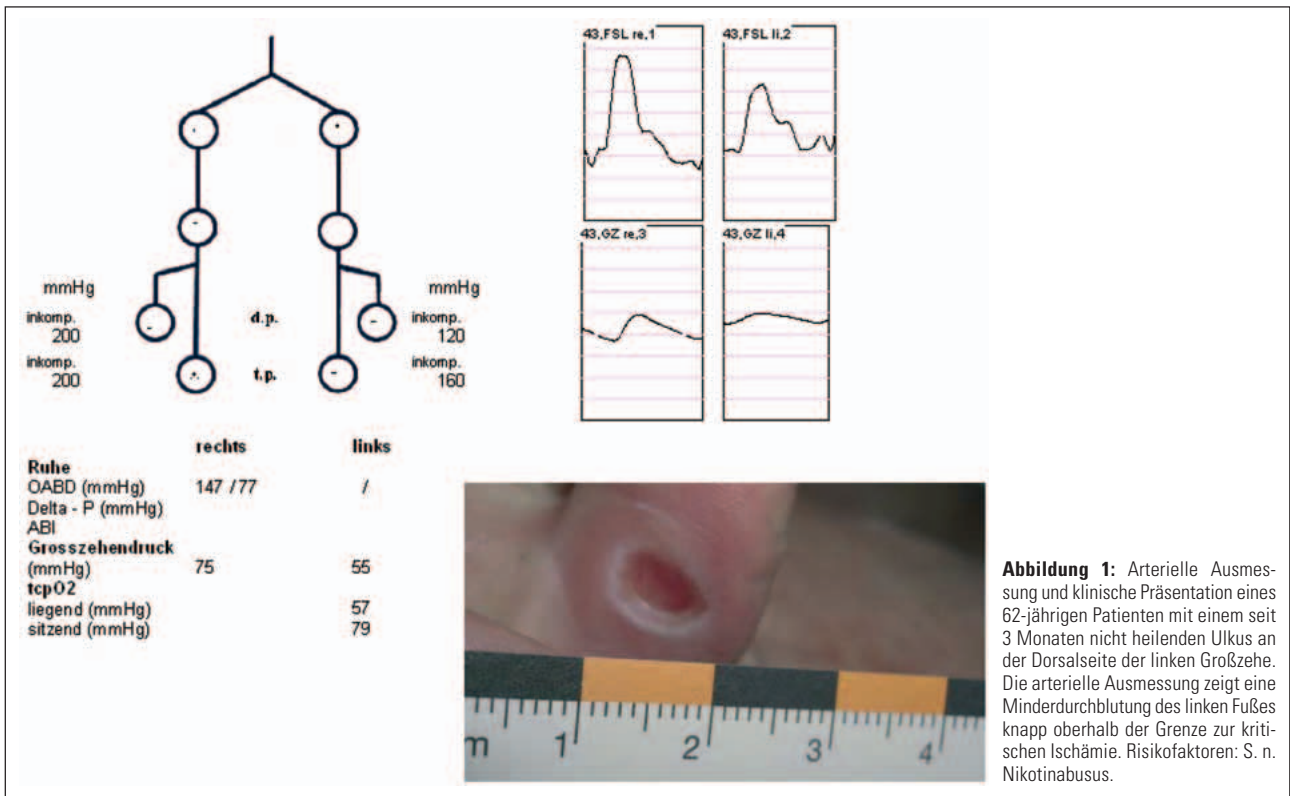


Abbildung 1: Arterielle Ausmessung und klinische Präsentation eines 62-jährigen Patienten mit einem seit 3 Monaten nicht heilenden Ulkus an der Dorsalseite der linken Großzehe. Die arterielle Ausmessung zeigt eine Minderdurchblutung des linken Fußes knapp oberhalb der Grenze zur kritischen Ischämie. Risikofaktoren: S. n. Nikotinabusus.

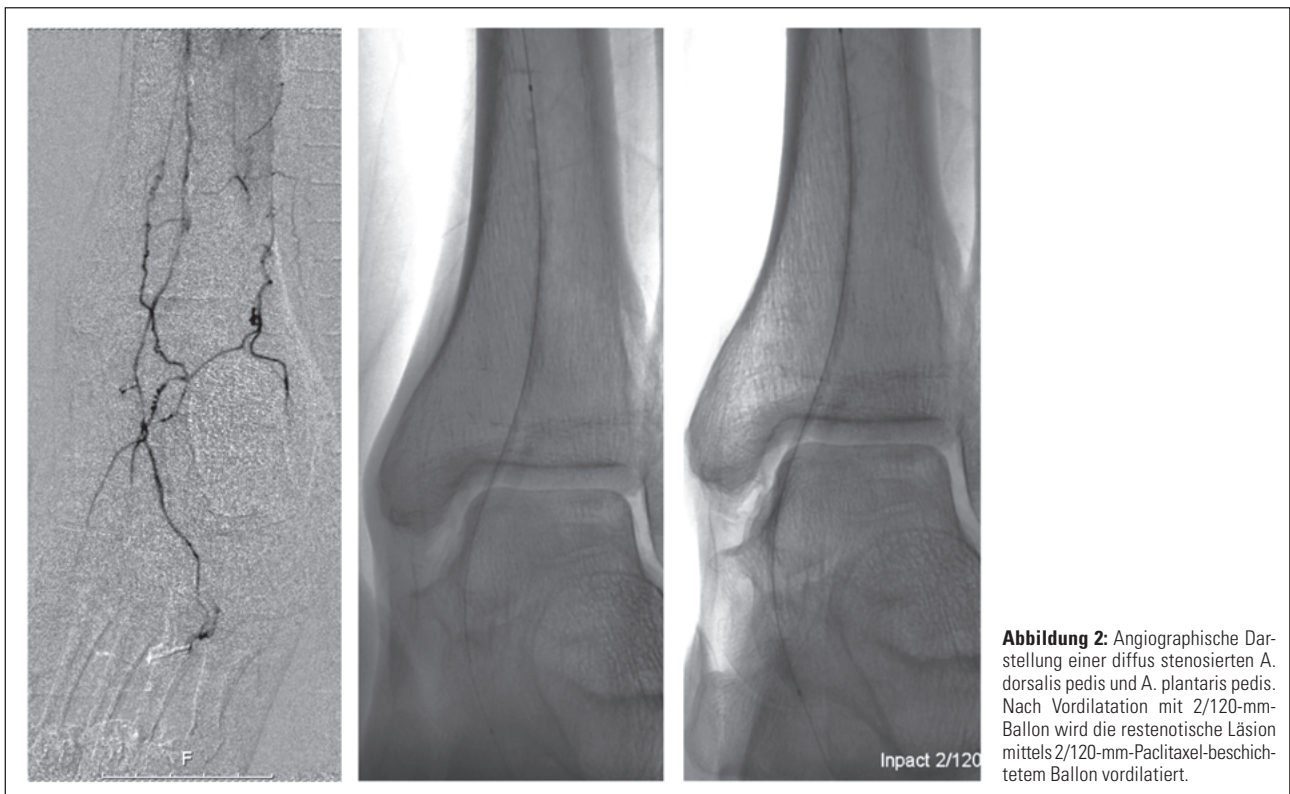


Abbildung 2: Angiographische Darstellung einer diffus stenosierte A. dorsalis pedis und A. plantaris pedis. Nach Vordilatation mit 2/120-mm-Ballon wird die restenotische Läsion mittels 2/120-mm-Paclitaxel-beschichtetem Ballon vordilatiert.

scher Extremitätenischämie, bei denen eine dringende Indikation zur endovaskulären Revaskularisation besteht, ein multifokales Verschlussmuster mit längerstreckigen Läsionen, welche mit kurzen ballonexpandierbaren Stents nicht behandelt werden können.

In ähnlichem Maße werden die biomechanischen Eigenheiten der Unterschenkelarterien aktuell wenig verstanden und, wie die Restenoseraten aus aktuellen Studien zeigen, durch die aktuell verfügbaren Stents nur unzureichend erfüllt. Somit erscheint die Idee der Prävention des Restenoseproblems durch

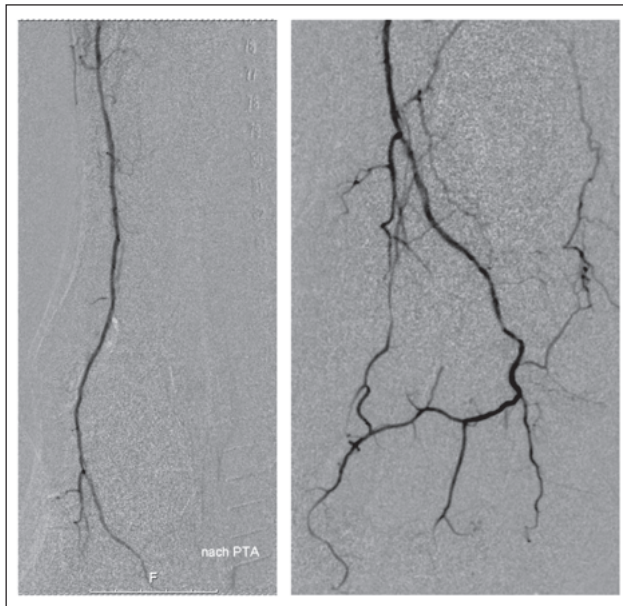


Abbildung 3: Angiographisches Abschlussergebnis am distalen Unterschenkel (links) und Fuß (rechts).

eine lokale Applikation antiproliferativer Substanzen wie Paclitaxel im femoro-poplitealen und vor allem auch im Unterschenkelsegment sehr attraktiv. Zu den potenziellen Vorteilen medikamentenbeschichteter PTA-Ballons gehören ein homogener Transfer und eine schnelle Abgabe von hohen Konzentrationen des Medikaments in die Arterienwand. Weiterhin gibt es viele Situationen in der peripheren Gefäßintervention, in denen Stents nicht von Vorteil sind, z. B. bei schmallumbrigen Gefäßen oder bei Läsionen in Bewegungssegmenten (distale Oberschenkelstrombahn, proximale und distale Unterschenkelstrombahn).

Tierexperimentelle Studien am Schweinemodell mit Paclitaxel-beschichteten Ballons zeigten, dass eine hohe Konzentration dieses Medikaments auf der Ballonoberfläche die neointimale Proliferation trotz nur kurzer Kontaktzeit signifikant zu reduzieren vermag.

■ Erste klinische Daten zur Wirksamkeit beschichteter Ballons in der peripheren Intervention

Obwohl medikamentenbeschichtete Ballons aktuell auf vielen Kongressen in aller Munde sind und verschiedene Device-Firmen mehrstellige Millionenbeträge in deren Entwicklung investieren, bleibt zu beachten, dass sich diese Begeisterung in der peripheren Intervention aktuell auf nur 2 randomisierte Studien in femoro-poplitealen Arterien stützt (Gesamtzahl der randomisierten Patienten in diesen beiden Studien: 241).

Im Rahmen einer bahnbrechenden randomisierten Multi-center-Studie (THUNDER-Studie) von Gunnar Tepe und Kollegen wurden 154 PAVK-Patienten aller Stadien, bei welchen eine femoro-popliteale Revaskularisation anstand, in 3 Behandlungsarme randomisiert: einfache Ballonangioplastie (nicht beschichtete Ballons) versus Ballonangioplastie (nicht beschichtete Ballons) mit Paclitaxel im Kontrastmittel versus PTA mittels Paclitaxel-beschichteten Ballons. Primärer Endpunkt war „late lumen loss“, der späte Lumenverlust des dilatierten arteriellen Lumens, welcher durch Prozesse der Restenose bedingt ist. Als sekundäre Endpunkte wurden die binäre Restenoserate, hämodynamische Veränderungen, Veränderung des klinischen Stadiums und die Notwendigkeit der erneuten endovaskulären Therapie der initial behandelten Läsion definiert.

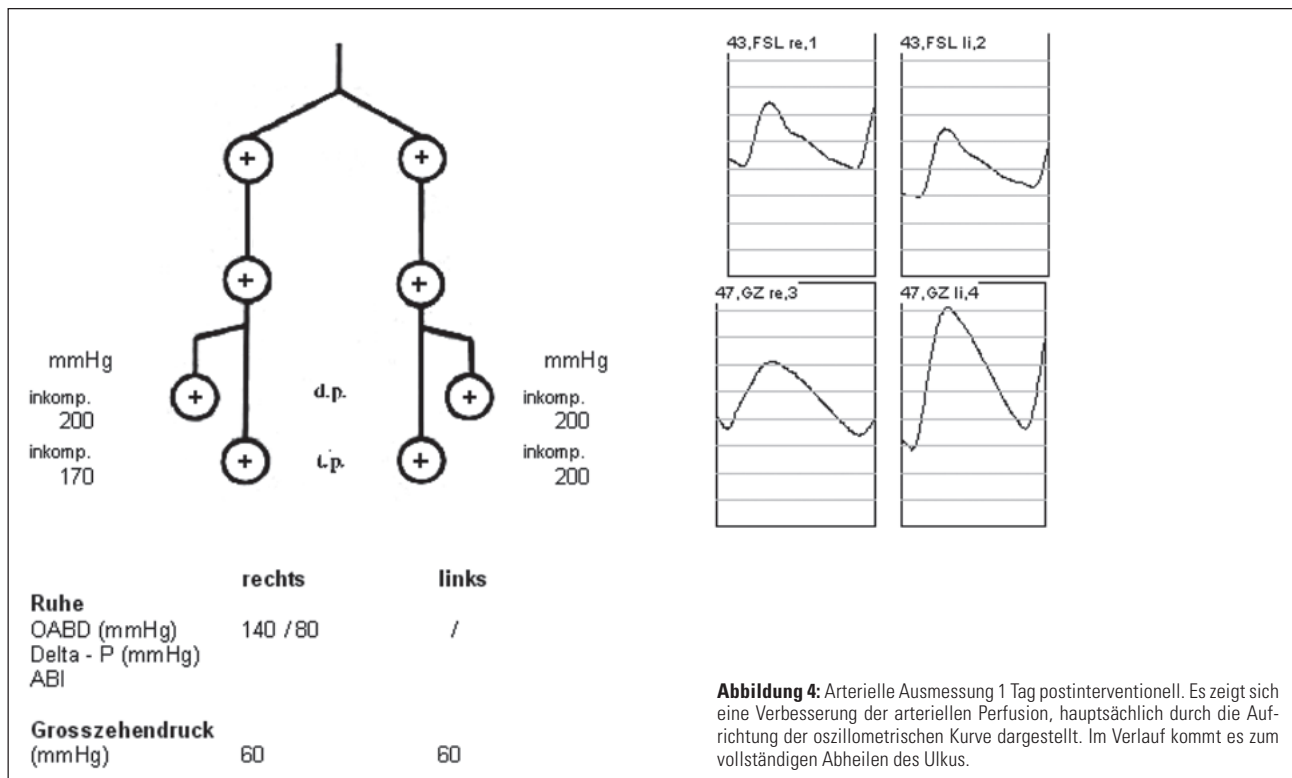


Abbildung 4: Arterielle Ausmessung 1 Tag postinterventionell. Es zeigt sich eine Verbesserung der arteriellen Perfusion, hauptsächlich durch die Aufrichtung der oszillometrischen Kurve dargestellt. Im Verlauf kommt es zum vollständigen Abheilen des Ulkus.

In der THUNDER-Studie war die Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Ballons gegenüber konventionellen PTA-Ballons und auch gegenüber jener Gruppe, bei der zusätzlich Paclitaxel in das Kontrastmittel gegeben worden war, mit signifikant niedrigeren Raten des späten Lumenverlusts, der binären Restenose und der erneuten Revaskularisation der initial behandelten Zielläsion verbunden. Allerdings schlugen sich diese Parameter nicht in einer signifikanten Verbesserung des klinischen Status der mit Paclitaxel-Ballons behandelten Patienten gegenüber den anderen Studiengruppen nieder. Bei Analyse der 2-Jahresdaten dieser Studie zeigte sich, dass der Vorteil der Drug-eluting Ballons hinsichtlich binärer Restenoserate und Notwendigkeit der erneuten Revaskularisation der initial behandelten Läsion über den kurzfristigen Zeithorizont fortbesteht.

In der FEMPAC-Studie aus der Gruppe von Werk und Kollegen konnten die Ergebnisse der THUNDER-Studie weitgehend bestätigt werden. Es wurden hierfür 87 Patienten mit PAVK aller Stadien zu Angioplastie der femoro-poplitealen Arterien mit oder ohne Paclitaxel-beschichtetem Ballon randomisiert. Der primäre Endpunkt war ebenfalls der späte Lumenverlust des dilatierten Lumens. Sekundäre Endpunkte waren binäre Restenoserate, hämodynamische Veränderungen, Verbesserung des klinischen Stadiums und die Notwendigkeit der erneuten endovaskulären Behandlung der initial behandelten Läsion.

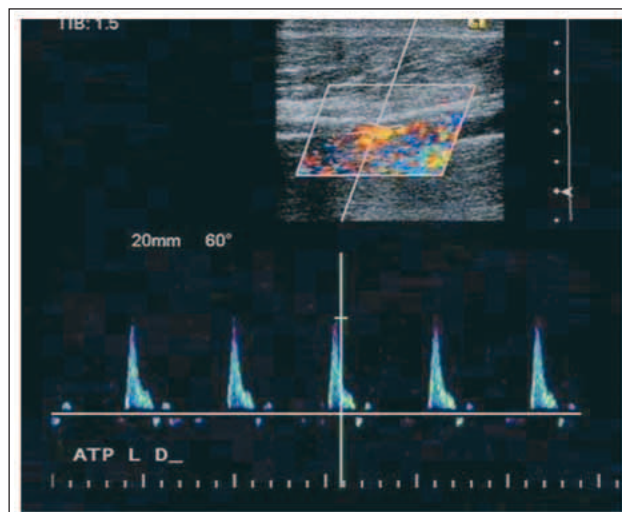


Abbildung 5: Duplexsonographische Darstellung der distalen A. tibialis posterior, welche nach 9 Monaten frei von Restenosen ist. Die klinische Präsentation ist weiterhin bland und der Patient hat keine Beschwerden.

Nach 6-monatigem Follow-up waren der späte Lumenverlust, die Raten von erneut notwendigen Revaskularisationen der Zielläsion und der binären Restenose signifikant niedriger in der Patientengruppe, welche zur Behandlung mit medikamenten-beschichteten Ballons randomisiert worden war. Weiter-

hin zeigten sich bei diesen Patienten signifikant bessere klinische Ergebnisse. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Ballonangioplastie mittels Paclitaxel-beschichteter Ballons sicher ist und die Restenoserate nach femoro-poplitealer PTA signifikant verringert werden kann.

■ Was ist bei der Verwendung von medikamentenbeschichteten Ballons zu beachten?

Prinzipiell gibt es hinsichtlich der technischen Durchführung keine großen Unterschiede zwischen der Ballonangioplastie mit konventionellen Ballons und derer mit beschichteten Ballons. Einige technische Überlegungen verdienen es jedoch, kurz diskutiert zu werden. Viele Patienten, bei denen man sich eine klinische Verbesserung durch die Verwendung von beschichteten Ballons erhofft, haben arterielle Obstruktionen auf verschiedenen anatomischen Höhen. So ist es theoretisch möglich, Teile der Beschichtung eines für den Unterschenkel zu verwendenden Ballons an Verkalkungen im Bereich der Oberschenkelarterie oder auch während der Passage durch die zu behandelnde Läsion zu verlieren. Obwohl es aktuell nur wenige tierexperimentelle Daten zur Applikation von Paclitaxel-beschichteten Ballons gibt, empfiehlt es sich zum jetzigen Zeitpunkt, folgende Vorkehrungen zu treffen, um sicherzustellen dass das Medikament die Zielläsion erreicht: Insbesondere chronische Verschlüsse, aber auch hochgradige stark verkalkte Stenosen sollten vordilatiert werden (Abb. 1–5). Zusätzlich sollte die Verwendung einer langen (z. B. 45 cm) Schleuse für Patienten, bei welchen eine antegrade PTA mittels beschichteter Ballons an Unterschenkelarterien vorgesehen ist, erwogen werden.

Weiterhin sollten aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen die medikamentenbeschichteten Ballons für 120 Sekunden im Zielsegment eingebracht werden, um eine Abgabe des lipophilen Paclitaxel in die Arterienwand zu ermöglichen.

Gegenwärtig stehen für den europäischen Markt medikamentenbeschichtete Ballons von verschiedenen Firmen zur Verfügung. Wir möchten darauf hinweisen, dass diese Produkte aus patentrechtlichen Gründen nicht alle identisch sind und die Wirksamkeit der Produkte tierexperimentell und klinisch gegenwärtig nur für die Paccocath-Technologie wissenschaftlich belegt ist.

■ Schlussfolgerungen und Ausblick

Da zum jetzigen Zeitpunkt keines der aktuell erhältlichen Stentdesigns für die endovaskuläre Revaskularisation von Ober- und Unterschenkelarterien die ideale Lösung darstellt, scheint das Konzept der mit antiproliferativ wirksamen Substanzen beschichteten PTA-Ballons sehr reizvoll. Erste klinische Studien zeigen eine Überlegenheit gegenüber der konventionellen Ballonangioplastie im femoro-poplitealen Segment. Jedoch ist die Durchführung weiterer prospektiver Studien unabdingbar, bevor diese aktuell noch vergleichsweise teure Technologie für den interventionellen Alltag empfohlen werden kann. In Zukunft müssen Subgruppen definiert werden, welche in besonderem Maße von dieser faszinierenden Technologie profitieren und solche Patientengruppen erkannt werden, bei denen deren Einsatz keinen grundlegenden Zugewinn erbringt.

In den nächsten Jahren werden aufgrund immenser Investitionen durch die Industrie verschiedene Studien zur klinischen Wirksamkeit dieser Technologie durchgeführt werden. Neben Untersuchungen im Bereich der Unterschenkelarterien bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie wird es weitere Studien im Bereich der Oberschenkelstrombahn geben. Denkbar sind auch Untersuchungen, welche eine kombinierte Anwendung von medikamentenbeschichteten Ballons nach Atherektomie oder Insertion von Stents evaluieren werden.

■ Relevanz für die Praxis

Die Restenose ist ein relevantes Problem nach Angioplastie peripherer Arterien. Der vorliegende Artikel befasst sich mit dem klinischen Nutzen eines neuen Behandlungskonzeptes, den medikamentenbeschichteten Angioplastieballons, für welche im Rahmen erster randomisierter Studien eine Überlegenheit gegenüber konventionellen Angioplastieballons belegt wurde.

■ Interessenkonflikt

PD Dr. Nicolas Diehm ist Berater einer amerikanischen Firma (Medrad), welche Studien mit Paclitaxel-beschichteten Ballons durchführt. Er ist weiterhin Principal Investigator für eine im Herbst 2010 beginnende Studie mit solchen Ballons.

Literatur: beim Verfasser

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung