

Heidi Thierjung
Dr. med.

**In-Stent Stenose und Entzündungsreaktion durch PTFEP
(Poly(Bis(Trifluoroethoxy)Phosphazene) nanobeschichtete Cobaltchrom Stents im
Vergleich zu Cypher select und Taxus Express Stents im koronararteriellen
Schweinemodell**

Geboren am 30.05.1980 in Temeschburg/Rumänien

Staatsexamen am 20.06.2006 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Professor Dr. Götz M. Richter

Einschränkend für den Erfolg einer PTCA oder der Implantation von Koronarstents sind nach wie vor die Restenosebildung sowie die Thrombusformation in den Gefäßen.

Diese Vorgänge sind vereinfacht zu verstehen als eine Art „beschleunigte“ Atherosklerose-Antwort auf dilatations- oder stentbedingte Gefäßwandverletzungen. Wichtige Faktoren spielen hierbei die elastische Gefäßretraktion, Thrombusbildung, Intimahyperplasie, Entzündungsreaktion und Gefäßwandremodeling.

Unterschiedliche Versuche zur Restenosereduktion mit Stents verschiedenen Designs, Metallen und Beschichtungen wurden bereits unternommen, jedoch ohne eine endgültige Lösung zu erzielen.

Gegenstand dieser Studie war die Evaluation eines speziell gefertigten PTFEP nanobeschichteten Cobaltchrom Stents im Vergleich zu den beiden drug-eluting Stents Cypher select und Taxus Express in einem koronararteriellen Schweinemodell. Es wurden nach vier und 12 Wochen Untersuchungen hinsichtlich „late in-stent“ Stenose, Thrombogenität und Entzündungsreaktion durchgeführt.

In insgesamt 30 Göttinger Minipigs implantierten wir in die RCA 10 PTFEP nanobeschichtete Cobaltchrom Stents, 10 Cypher select Stents und 10 Taxus Express Stents, die dann mittels quantitativer Angiographie sowie quantitativer und qualitativer Mikroskopie analysiert wurden.

Vorangegangene Untersuchungen zeigten für das Polymer PTFEP positive Eigenschaften wie eine geringe Thrombozytenadhäsion, eine gute Biokompatibilität und Stabilität bei Blutkontakt. Für den Cypher select Stent mit Sirolimus als aktiver Komponente wurden antiproliferatives und antiinflammatorisches Potential sowie eine gute Unterdrückung der Neointimabildung nachgewiesen. Der Paclitaxel-eluierende Stent Taxus Express besitzt ebenso die Fähigkeit zur Suppression der Neointimahyperplasie. Über letztere Stents gibt es jedoch auch Berichte lokaler Toxizität innerhalb der Gefäßwand.

In der Auswertung der quantitativen Angiographie fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Restenosebildung zwischen den einzelnen Stentgruppen, weder nach dem Kurz- noch nach dem Langzeitintervall. Den jeweils geringsten Lumenverlust zeigten die Taxus Express Stents.

Desweiteren war bei der angiographischen Untersuchung kein Anhalt für eine Thrombusbildung nachweisbar.

Lichtmikroskopisch wurden die Höhe der Neointima und die prozentuale Restenose bestimmt. Im Beobachtungszeitraum von vier Wochen wiesen die PTFEP nanobeschichteten Cobaltchrom Stents die geringste neointimale Dicke und prozentuale Stenose auf. Nach 12 Wochen zeigten die Cypher select Stents die niedrigste Neointimahöhe und prozentuale Stenose. Nichtsignifikant höhere Werte fanden wir für die PTEFP nanobeschichteten Cobaltchrom und Taxus Express Stents.

Als Maß für die Gefäßwandverletzung wurde – ebenfalls lichtmikroskopisch – der Injury Score bestimmt. Die Analyse ergab einen statistisch signifikant erhöhten Wert für PTFEP nanobeschichtete Cobaltchrom Stents im Vergleich zu den beiden drug-eluting Stents nach vier sowie 12 Wochen.

Das Ausmaß der Entzündungsreaktion wurde anhand des Inflammation Score ermittelt. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede nach vier Wochen zwischen Taxus Express und Cypher select sowie Taxus Express und PTFEP nanobeschichteten Cobaltchrom Stents mit erhöhten Werten für den Paclitaxel-eluierenden Stent. Nach 12 Wochen fand sich nur noch statistisch signifikante Unterschiede zwischen Taxus Express und Cypher select Stents. Hinsichtlich der die Entzündungsreaktion beziehungsweise das Remodeling repräsentierenden CRP beziehungsweise TGF- β Scores sahen wir keinerlei signifikanten Differenzen.

In unserer Arbeit konnte das Polymer PTFEP als Stentbeschichtung seine früher beschriebenen vorteilhaften Charakteristika hinsichtlich Restenosekontrolle, geringer Thrombogenität und niedriger Entzündungsreaktion sogar noch unterstreichen. Es lässt sich

somit eine Empfehlung für PTFEP als passive Beschichtung aber auch als Trägerpolymer mit einer aktiven Komponente für koronare Stents denken.

Die beiden drug-eluting Stents Cypher select und Taxus Express bestätigten ebenfalls ihr bekanntes Potential zur guten Kontrolle der Restenose und geringer entzündlicher Gefäßwandreaktion nach intraarterieller Stentplatzierung.