

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Jörg Barkhausen

Nachdilatation von selbstexpandierenden Nitinolstents mittels
Paclitaxel-freisetzender Ballons: Sicherheit und Effektivität
bei der endovaskulären Therapie komplexer
atherosklerotischer Gefäßläsionen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Ann-Christin Ruth Allmendinger

aus Oldenburg

Lübeck 2019

Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jan Peter Goltz

Berichterstatterin/Berichterstatter: Prof. Dr. med. Philipp

Hildebrand

Tag der mündlichen Prüfung: 09.07.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 09.07.2020

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 <i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)</i>	1
1.2 <i>Aktuelles Therapiekonzept</i>	6
1.3 <i>Fragestellung und Zielsetzung</i>	8
2. Material und Methodik	9
2.1. <i>Studiendesign</i>	9
2.2 <i>Patienten</i>	10
2.3 <i>Material</i>	12
2.4 <i>Methodik</i>	15
2.5. <i>Statistische Auswertung</i>	18
3. Ergebnisse	20
3.1 <i>Patientendaten</i>	20
3.1.1 <i>Geschlecht und Alter der Patienten</i>	20
3.1.2 <i>Risikofaktoren und BMI</i>	20
3.2 <i>Läsions- und Materialdaten</i>	22
3.2.1 <i>Charakteristika der behandelten Läsionen</i>	22
3.2.2 <i>Prozedurale Daten</i>	24
3.3 <i>Follow Up Daten</i>	26
3.3.1 <i>Veränderung des ABI im Verlauf</i>	27
3.3.2 <i>Offenheitsraten im Verlauf</i>	29
4. Diskussion	33
4.1 <i>Studienlage zur Versorgung femoropoplitealer Läsionen</i>	33
4.2 <i>Ergebnisse im Kontext anderer Studien</i>	40
4.3 <i>Vergleich der untersuchten Gruppen</i>	45
4.4 <i>Limitationen</i>	48
4.5 <i>Schlussfolgerung / Ausblick</i>	50
5. Zusammenfassung	55
6. Literaturverzeichnis	57
7. Abkürzungsverzeichnis	65
8. Abbildungsverzeichnis	66
9. Tabellenverzeichnis	67
10. Danksagung	68

1. Einleitung

1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

Als periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) wird eine eingeschränkte arterielle Durchblutung der Extremitäten bezeichnet. Ursache sind in 95% der Fälle arteriosklerotische Veränderungen, die zu Stenosen und Okklusionen in peripheren Arterien führen. Die Krankheitsentstehung ist ein chronischer Prozess, akute Arterienverschlüsse treten vergleichsweise selten auf [57]. Die PAVK ist ein häufiges Krankheitsbild der westlichen Bevölkerung und zeigt aufgrund der erhöhten Lebenserwartung eine steigende Prävalenz [32]. Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen [25]. In Deutschland ist ein Anstieg der Patientenzahl um 20% von 2005 bis 2009 verzeichnet worden, bei einem mittleren Patientenalter von 72 Jahren. Einer Untersuchung der DRG-Statistiken des Statistischen Bundesamtes (StBA) zufolge ist die Anzahl der Diagnosen der PAVK von 22/100.000 Einwohner im Jahr 2005 auf 27 Hauptdiagnosen im Jahr 2012 gestiegen. Bei den über 65-jährigen ist jeder Fünfte in Deutschland betroffen [26][64] [30].

Zu den Risikofaktoren, die zu der Entstehung einer PAVK beitragen, zählen Alter, Nikotinabusus, Übergewicht, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz. Ein gleichzeitiges Vorliegen mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren ist bei den meisten Patienten zu beobachten und erhöht das relative Risiko zur Entstehung einer PAVK [25][82]. Die fortgeschrittenen Stadien weisen häufig eine generalisierte Arteriosklerose auf. Dieser Zustand steigert das Auftreten ischämischer Ereignisse mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität, zerebralen Ischämien und kritischen Extremitätenischämien. Bei 62% der Patienten mit einer symptomatischen PAVK lässt sich gleichzeitig eine koronare Herzerkrankung (KHK) nachweisen. Gleichzeitig ist die KHK mit 40-60% die häufigste Todesursache unter den Patienten mit einer PAVK [57][73].

Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen sind in Verbindung mit einer PAVK besonders häufig mit dem Verlust von Extremitäten vergesellschaftet. In Deutschland wird von 45.000 Amputationen pro Jahr aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit ausgegangen. Eine begleitende Herzinsuffizienz mit einem reduzierten Herzzeitvolumen verschlechtert zusätzlich die periphere Durchblutung. Dies wirkt sich negativ auf den Extremitätenerhalt und die Offenheitsrate nach endovaskulärer Revaskularisierung aus [25][64].

Die Mehrheit der Patienten bleibt asymptomatisch, nur ein Drittel zeigt den typischen belastungsabhängigen Gehschmerz (Claudicatio intermittens), der durch die Ischämie der unteren Extremitäten hervorgerufen wird. Fortgeschrittene Stadien präsentieren sich zum Teil mit sehr schmerzhaften, trophischen Hautveränderungen und Blässe. Aufgrund der chronischen Vasodilatation kann es zu Ulzerationen oder einer Gangrän kommen [31][57]. Die klinische Manifestation erlaubt die Einteilung in die Klassifikationen nach Fontaine oder Rutherford, die in Europa am häufigsten Verwendung finden [57].

Tab. 1 PAVK-Klassifikationen nach Fontaine und Rutherford, modifiziert nach [21]

Fontaine		Rutherford		
Stadium	Symptomatik	Grad	Kategorie	Symptomatik
I	Asymptomatisch	0	0	Asymptomatisch
IIa	Schmerzfremie Gehstrecke >200m	I	1	Leichte Claudicatio intermittens
IIb	Schmerzfremie Gehstrecke <200m	I	2	Mäßige Claudicatio intermittens
		I	3	Schwere Claudicatio intermittens
III	Ischämischer Ruheschmerz	II	4	Ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	III	5	Kleine Nekrose
			6	Große Nekrose

Trotz der hohen Prävalenz und der fast dreimal so hohen kardiovaskulären Mortalität gegenüber Patienten ohne PAVK, gilt die Erkrankung als unterdiagnostiziert und unterbehandelt. Dabei ist das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses bereits bei asymptomatischen Patienten gegeben [59]. Die PAVK ist in 90% der Fälle in den unteren Extremitäten lokalisiert. Der Oberschenkeltyp mit einer Beteiligung der Arteria femoralis superficialis (AFS) sowie der Arteria poplitea (APOP) ist am weitesten verbreitet und äußert sich durch fehlende oder abgeschwächte Pulse der Poplitealarterie und Ischämiezeichen in der Wadenregion [25]. Ziel in der Behandlung der PAVK (Stadium IIb) ist es, die ischämiebedingten Schmerzen zu minimieren und damit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern oder die Arbeitsfähigkeit wiederherzustellen. Revaskularisierungen können im Rahmen einer endovaskulären Therapie zum Beispiel mittels perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA), Stentimplantation oder medikamentenfreisetzenden Stents und Ballons (DES/DEB: Drug Eluting Stents/Balloons) oder durch eine Bypass-Operation erfolgen [31].

Noch vor einigen Jahren galt das operative Vorgehen als Standardverfahren zur Behandlung von komplexen Läsionen des femoropoplitealen Segments. Durch den technischen Fortschritt und die Optimierung der endovaskulären Verfahren verliert die Bypass-Operation zunehmend an Bedeutung und wird von endovaskulären Methoden zu größeren Anteilen abgelöst. Heutzutage können auch komplexe Läsionen endovaskulär technisch erfolgreich behandelt werden und zeigen in Langzeitstudien einen akzeptablen klinischen Erfolg mit Verbesserungen der Hämodynamik [13][60][65]. Den Entwicklungen folgend finden die endovaskulären Therapieformen vermehrte Berücksichtigung in einer aktuellen Deutschen Leitlinie zur Behandlung der PAVK. Ist im Rahmen der Risiko-Nutzen-Evaluation kein Vorteil der Bypass-Operation gegenüber der endovaskulären Therapie abzusehen, das erwartete Ergebnis vergleichbar und die Expertise vor Ort gegeben, soll den Autoren zufolge vorrangig ein endovaskuläres Verfahren gewählt werden [58].

Ein Routineverfahren zur Revaskularisierung ist seit langem die PTA. Sie ermöglicht durch die Dilatation eines Ballonkatheters im Gefäß die Revaskularisierung von Gefäßverschlüssen und Stenosen. Die PTA zeigte in Untersuchungen geringe Morbiditäts- und Mortalitätsraten, sowie bei kurzen Gefäßläsionen von 100mm befriedigende Offenheitsraten [50]. Der Erfolg der PTA-Behandlung ist stark abhängig von der Läsionslänge. Bei längeren und stark kalzifizierten Läsionen konnte sich die PTA allein nicht bewähren. Schwachpunkte der Behandlung mittels PTA sind neben der Gefahr der relevanten Residualstenose, die sofortige elastische Rückbildung der Stenose (Recoil) und die flusslimitierende Dissektion. Diese Zustände sowie die fehlende mechanische Stabilisierung erfordern regelmäßig eine anschließende Stentimplantation [70]. Die Implantation eines Stents nach erfolgloser PTA ist bei längeren Läsionen der alleinigen PTA-Behandlung überlegen (63% vs. 37% Restenoserate, $p=0,01$) [79]. Die Verwendung eines Stents wiederum erhöht bei komplexen anatomischen Gegebenheiten das Risiko materialbedingter Komplikationen. Vergleicht man unterschiedliche Veröffentlichungen zur Revaskularisierung von längeren, komplexen Läsionen des femoropoplitealen Segments, deuten die Ergebnisse daraufhin, dass der Supera-Stent (SUPERA®, Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA) gegenüber herkömmlichen BMS überlegen sein könnte. Der Aufbau aus sechs in einander verwobenen Nitinolstents soll dem Supera-Stent eine besonders hohe Radialkraft mit hohem Kompressionswiderstand und Flexibilität verleihen. Auf Grund dieser Qualitäten wird dem Stent auch bei stark kalzifizierten Läsionen eine bessere Eignung zur Implantation in die biomechanisch stark beanspruchte femoropopliteale Strombahn gegenüber konventionellen Nitinol-Stents

zugesprochen [8][77][9][14]. In Studien konnte ein eventueller Vorteil durch die Implantation von Supera-Stents bei komplexen Läsionen im Vergleich zu Nitinolstents aufgezeigt werden. Die primäre Offenheitsrate in einer Untersuchung von Scheinert et al. (2011) nach Supera-Stent Implantation bei 107 Patienten und einer mittleren Läsionslänge von 111 ± 50 mm betrug 84,7% [76][14]. Bosiers et al. (2011) erzielten bei TASC C und D Läsionen in einer Studie nach Implantation von konventionellen Nitinolstents eine geringe primäre Offenheitsrate von 64,8% [12].

Der langfristigen Offenheit von behandelten Gefäßabschnitten mit Stentimplantation wirkt die postinterventionelle Bildung einer Neointimahyperplasie und infolge dessen das eventuelle Auftreten von In-Stent-Restenosen entgegen [50][85]. Die Inhibierung neointimaler Hyperplasien ist ein Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Therapieformen. In der endovaskulären Behandlung der KHK gehört der Einsatz antiproliferativer Substanzen schon seit Jahren zum Standard [47]. Auch in der Behandlung der PAVK gewinnt die Verwendung von medikamentenfreisetzenden Ballons und Stents zunehmend an Bedeutung und hat vielerorts einen festen Stellenwert in der Routinebehandlung der PAVK erlangt [62]. Durch die Freisetzung antiproliferativer Wirkstoffe wie Paclitaxel in die Gefäßwand soll der Intimahyperplasiebildung entgegengewirkt werden. Sowohl die Verwendung von DEB als auch die von DES zeigten in bisherigen Studien bessere Ergebnisse als deren unbeschichtete Vorläufer PTA und Bare Metal Stents (BMS) [13][19][87]. DEBs bieten die Möglichkeit, die Aufdilatation eines betroffenen Gefäßsegments mit der Applikation von antiproliferativen Substanzen zu kombinieren. In aktuellen Publikationen konnte der Vorteil von DEBs gegenüber älteren Standardverfahren in Bezug auf längere Offenheitsraten und einer geringeren Anzahl an Restenosen nachgewiesen werden. In einer Studie von Tepe et al. (2015) konnte, bei nicht signifikantem Unterschied der Läsionslänge und Anzahl der Okklusionen, eine deutlich höhere Offenheitsrate durch die Behandlung mittels DEB erzielt werden. Die primäre Offenheitsrate nach DEB-Verwendung war mit 82,2% signifikant höher als nach PTA mit 52,4% ($p < 0,001$) [75][86]. Aufgrund der Datenlage und des anhaltend positiven Trends hat sich die Verwendung von DEBs in Deutschland vielerorts als „First-Line Therapie“ etabliert. Wie bei der alleinigen PTA stellen auch hier der fehlende mechanische Support und der elastische Recoil limitierende Faktoren da. Bei komplexen Läsionen ist die Behandlung mittels DEB häufig nicht ausreichend und macht eine additive Stentimplantation notwendig [62].

Vor diesem Hintergrund stellt der Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents ein attraktives Alternativkonzept dar. Wie die DEBs sind auch die DESs mit einem proliferationshemmenden Wirkstoff beschichtet. Der am häufigsten untersuchte Stent ist der mit Paclitaxel beschichtete Zilver® PTX Stent der Firma Cook Medical (Cook Medical, Bloomington, IN, USA). In Studien zeigte dieser bei Einsatz in der femoropoplitealen Strombahn eine Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit PTA und sekundärer Implantation von unbeschichteten Stents, sowohl im Hinblick auf die Offenheitsraten als auch hinsichtlich der Reinterventionsraten und der Beschwerdefreiheit [19]. In einer prospektiven, randomisierten Studie von Dake et al. (2011) wurde die alleinige PTA mit der primären DES-Implantation sowie die primäre DES-Implantation mit der sekundären BMS-Implantation nach ungenügendem PTA-Ergebnis bei 450 Patienten verglichen. Die DES-Implantation zeigte sowohl im Vergleich zur PTA allein höhere primäre Offenheitsraten nach 12 Monaten (83,1% vs. 32,8%, $p < 0,001$), als auch nach sekundärer BMS-Implantation (89,9% vs. 73,0%, $p = 0,01$). Bezüglich der Sicherheit zeigte sich nach DES-Implantation ein signifikant höheres ereignisfreies Überleben als nach alleiniger PTA (9,6% vs. 17,4%, $p = 0,004$) [19].

Aktuellen Publikationen zufolge stellt in der Behandlung komplexer Läsionen die Drug Eluting Technology (DET) eine ernst zu nehmende Konkurrenz gegenüber dem operativen Vorgehen dar [13][60]. Im Jahr 2018 veröffentlichte erste Daten der Zilverpass Studie konnten Vorteile des Zilver® PTX Stents gegenüber der Bypass-Operation bei komplexen Läsionen des femoropoplitealen Segments zeigen. Die randomisierte, multizentrische Studie umfasste ein Patientenkollektiv von 220 Patienten in vier Ländern, welche symptomatische Läsionen des femoropoplitealen Segments aufwiesen. Bei einer mittleren Läsionslänge von 226 ± 44 mm war der DES mit 78,1% der Bypass-Operation mit 73,1% hinsichtlich der primären Offenheitsrate nach 12 Monaten überlegen und wies niedrigere Komplikationsraten auf [11].

Nachteile des Einsatzes von DES sind das bestehende Risiko von Stentbrüchen, In-Stent-Thrombosen und In-Stent-Restenosen, welche alle auch nach BMS Implantation auftreten können. Im Falle eines Versagens der DES sind aufgrund der permanenten Implantation außerdem die späteren Therapieoptionen eingeschränkt [28]. Eine Kombinationstherapie, die sowohl die mechanische Stabilität eines BMS als auch die antiproliferative Wirkung eines DEB bietet, erscheint hierbei eine sinnvolle Variante zu sein. Neue interventionelle Ansätze zur Optimierung der Revaskularisierung und Reduktion der Komplikationen sind Gegenstand zahlreicher aktueller Studien [45].

1.2 Aktuelles Therapiekonzept

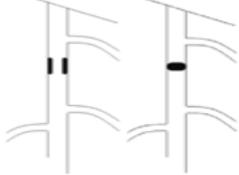
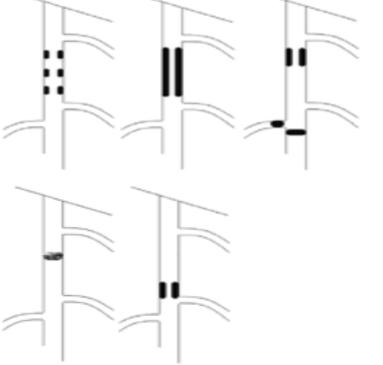
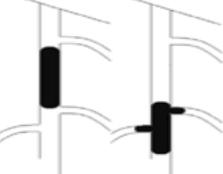
Neben der Inspektion der Extremitäten und Palpation der Pulse ist die Doppler-Verschlussdruckmessung (ABI: Ankle-Brachial-Index) ein wichtiges Werkzeug zur Diagnose und Therapiekontrolle der PAVK. Mit Hilfe der Doppler-Sonographie und Blutdruckmessung wird der Quotient aus dem Verschlussdruck des Unterschenkels und des Oberarms gebildet. Bei ABI-Werten in Ruhe von $<0,9$ kann von einer Stenose von mindestens 50% ausgegangen werden. Die Testspezifität beträgt bei diesem Verfahren annähernd 100%. Ein solcher Wert gilt somit als beweisend für eine PAVK [57][59]. Bei speziellen Fragestellungen kommen weitere nicht invasive Methoden, wie die Laufbandergometrie und die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdruckes (tcPO₂) zur Anwendung [59]. Die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) werden bei Patienten vor geplanter Revaskularisierung häufig als Bildgebung herangezogen [31]. Ziele der Behandlung der PAVK sind je nach Stadium die Symptomreduktion bzw. der Extremitätenerhalt. Es stehen verschiedene Therapiemaßnahmen zur Verfügung. Gehtraining wird im Stadium IIa nach Fontaine empfohlen und verspricht durch Kollateralenbildung eine verbesserte Durchblutung der Extremitäten. Zur Vermeidung von arteriosklerotischen Zweiterkrankungen (Myokardinfarkt und Schlaganfall) ist die prophylaktische Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren von Bedeutung. Hierbei spielt die Nikotinkarenz eine bedeutende Rolle und ist mit einer geringeren Sterblichkeit und einem längeren amputationsfreien Überleben assoziiert [31]. Um die vermehrte Plättchenaktivierung und Thrombozytenaggregation bei arteriosklerotischer Plaqueruptur zu hemmen, kommen Medikamente wie Clopidogrel und Aspirin zum Einsatz. Lipidsenker und eine antihypertensive Therapie verringern zusätzlich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Betroffenen [58]. Interventionelle Maßnahmen zur Revaskularisierung der betroffenen Areale sind bei Versagen konservativer Therapieoptionen indiziert. Endovaskuläre Revaskularisierungen werden regelmäßig im Stadium IIb bei entsprechendem Leidensdruck durchgeführt [25].

Die Entscheidung ob ein endovaskuläres Vorgehen oder eine Operation zur therapeutischen Revaskularisierung gewählt wird, hängt nicht allein von der Morphologie der Gefäßstenosen und Gefäßverschlüsse ab. Das Alter des Patienten, die Komorbiditäten, das jeweilige Operationsrisiko und die Expertise vor Ort sind weitere Faktoren die zu beachten sind. Die aus vierzehn Vereinigungen von Gefäßspezialisten bestehende Trans Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) Arbeitsgruppe veröffentlichte anhand der damaligen Datenlage im Januar

2000 ein Dokument mit Richtlinien zum interventionellen Vorgehen bei der PAVK. Diese Vorgaben wurden 2007 aktualisiert (TASC-2). Die TASC-Klassifikation unterscheidet unter Einbeziehung von Läsionslokalisierung, -ausmaß und -morphologie vier Typen (A,B,C,D) im femoropoplitealen, infrapoplitealen und iliakalen Segment. Der TASC-2 Konsensus empfiehlt für Typ A und B Läsionen im femoropoplitealen Abschnitt ein endovaskuläres Vorgehen. Multiple Läsionen mit einer Länge von über 15 cm, Verschlüsse der Arteria femoralis communis (AFC) sowie der AFS mit einer Länge von über 20 cm oder vollständige Okklusionen der APOP werden zu den komplexen Läsionen vom Typ C und D gezählt. Für Typ C Läsionen wird bei Patienten mit geringem Operationsrisiko das operative Vorgehen bevorzugt, bei Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten soll eine endovaskuläre Herangehensweise gewählt werden. Lediglich für komplexe Typ D Läsionen wird bei geeigneten Patienten ein rein operatives Vorgehen mittels Bypass-Operation empfohlen [73].

Die fortwährende Weiterentwicklung der endovaskulären Methoden wird in der aktuellsten Form der TASC-2 Klassifikation nicht berücksichtigt. In der 2005 erschienenen BASIL Studie wird deutlich, dass bei geringeren Komplikations- und Mortalitätsraten der Kathetherintervention im Vergleich zur Bypass-Operationen kein Unterschied bezüglich des Extremitätenerhalts zu verzeichnen ist. Das minimalinvasive Vorgehen, die geringeren Kosten, das geringere Wundinfektionsrisiko sowie der kürzere Krankenhausaufenthalt sind als weitere Vorzüge der endovaskulären Therapie zu benennen [2][22]. In aktuellen Studien zeigte sich zudem, dass neue Technologien, wie DES oder DEB, ähnlich gute Ergebnisse bezüglich der 1-Jahres-Offenheitsrate bei Typ C und D Läsionen erreichen können [13]. In den aktuellen Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC) wird die Empfehlung für ein vorwiegend endovaskuläres Vorgehen bei revaskularisationsbedürftigen Läsionen der AFS gegeben. Für die Läsionstypen A-C nach TASC wird eine endovaskuläre Therapie empfohlen. Darüber hinaus wird die Berücksichtigung einer möglichen endovaskulären Therapie auch bei komplexen Typ D Läsionen angeregt [31]. Eine Datenanalyse bezüglich der Prävalenz der PAVK in Deutschland von 2005, 2007 und 2009 zeigt, dass der Anteil an endovaskulär versorgten PAVKs zunimmt, für die Bypass-Chirurgie hingegen eine Rückläufigkeit zu dokumentieren ist. Welches Behandlungskonzept am Ende zum Einsatz kommt, bleibt eine individuelle Entscheidung, die Entscheidungskriterien wie Patientenwunsch, lokale Expertise, besondere Risikofaktoren und Komorbiditäten mit einbeziehen sollte [2][64].

Tab. 2 TASC Klassifikation [89]

<p>TASC A</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Einzelne Stenose <10 cm • Einzelner Verschluss < 5 cm 	
<p>TASC B</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple Läsionen, jede < 5cm • Einzelne Läsion < 15cm, ohne Beteiligung des 3. Poplitealsegments • Einzelne/ multiple Läsionen ohne Abfluss über tibiale Arterien • Stark kalzifizierter Verschluss <5cm • Einzelne popliteale Stenose 	
<p>TASC C</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple Läsionen, insgesamt > 15 cm • Rezidivstenosen nach 2 endovaskulären Interventionen 	
<p>TASC D</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Verschluss der AFC oder AFS > 20 cm • Verschluss der A. poplitea und der Trifurkation 	

AFC – Arteria femoralis communis, AFS – Arteria femoralis superficialis

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit untersucht retrospektiv die Effektivität und Sicherheit einer Kombinationstherapie aus BMS und Postdilatation desselben mit einem DEB im Rahmen der endovaskulären Therapie komplexer Läsionen des femoropoplitealen Segments. Dabei wurden zwei unterschiedlichen BMS (konventionelles Design und Vascular Mimetic Design) und ein DEB verwendet. Der technische, hämodynamische und klinische Erfolg der Kombinationstherapie sowie die Offenheitsrate dieser Revaskularisierungsmaßnahme sind hierbei ebenso Gegenstand der Untersuchung wie potentielle periprozedurale Komplikationen.

2. Material und Methodik

2.1. Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wurden die Resultate von Patienten mit komplexen femoropoplitealen Läsionen bei PAVK nach endovaskulärer Revaskularisierung mittels Kombinationstherapie retrospektiv nach Aktenlage analysiert. Die Daten von 56 Patienten, welche vom 23.01.2015 bis zum 10.08.2016 eine endovaskuläre Behandlung durch die Abteilung der Interventionellen Radiologie am Universitätsklinikum Lübeck erhielten, wurden mit einbezogen. Die Erhebung der Daten ließ eine Unterteilung der Patienten nach angewandter Interventionstechnik in zwei Subgruppen zu. Unterschieden wurde zwischen der Life-Gruppe welche einen Life-Stent (BARD Peripheral Vascular, Tempe, AZ, USA) und eine anschließende Nachdilatation mittels Lutonix-DEB (Lutonix®, BARD, Murray Hill, NJ, USA) erhielten und der Supera-Gruppe, die mit einem Supera-Stent (SUPERA®, Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA) versorgt und ebenfalls mit einem Lutonix-DEB nachdilatiert wurde. Zur Datenerhebung standen die vom jeweiligen Interventionsradiologen verfassten Befundungsberichte im PACS (Picture Archiving and Communication System) und Untersuchungsprotokolle sowie die Patientendaten und dokumentierten Nachkontrollen zur Verfügung, die dem Krankenhaus-Informationssystem ORBIS entnommen wurden. Ziel der Analyse war die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der Kombinationstherapie von zwei verschiedenen Bare Metal Stents und Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern zur Nachdilatation bei PAVK-Patienten im Stadium 2-4 nach Rutherford.

Einen Endpunkt der Untersuchung stellte die Offenheitsrate der therapierten Gefäßsegmente in den Patientengruppen nach 6 und 12 Monaten dar. Definiert wurde diese als Abwesenheit einer Restenose in der behandelten Zielläsion und ein Ausbleiben von Revaskularisierungseingriffen (Target Lesion Revaskularisation-TLR) an den betroffenen Gefäßabschnitten. Hierfür wurden die nach 6 und 12 Monaten postinterventionell durchgeführten farbkodierten Doppler Sonografien (FKDS) und Bestimmungen des ABI-Werts retrospektiv evaluiert. Eine Restenose wurde als >50%ige Einengung des Gefäßdurchmessers der therapierten Läsion definiert. Eine Erhöhung der maximalen systolischen Strömungsgeschwindigkeit (Peak Systolic Velocity - PSV-Wert) um das 2,5-fache in der FKDS wurde als Äquivalent einer >50%igen Restenose definiert. Als weitere Endpunkte wurden Veränderungen des ABI sowie der Klinik nach der Rutherford-Klassifikation ermittelt. Es wurden die dokumentierten FKDS-Untersuchungen sowie

Befragungen zur Gehstrecke und Klinik der Patienten vor und im direkten Anschluss an den Eingriff und nach 6 und 12 Monaten in die Untersuchung eingeschlossen. Außerdem wurde der technische Erfolg des Verfahrens bestimmt, der als <30%ige Residualstenose im Abschlussangiogramm definiert wurde. Die Abwesenheit von periprozeduralen Komplikationen und die Reinterventionsrate im gestenteten Segment im Verlauf, wurden als weitere Endpunkte untersucht.

2.2 Patienten

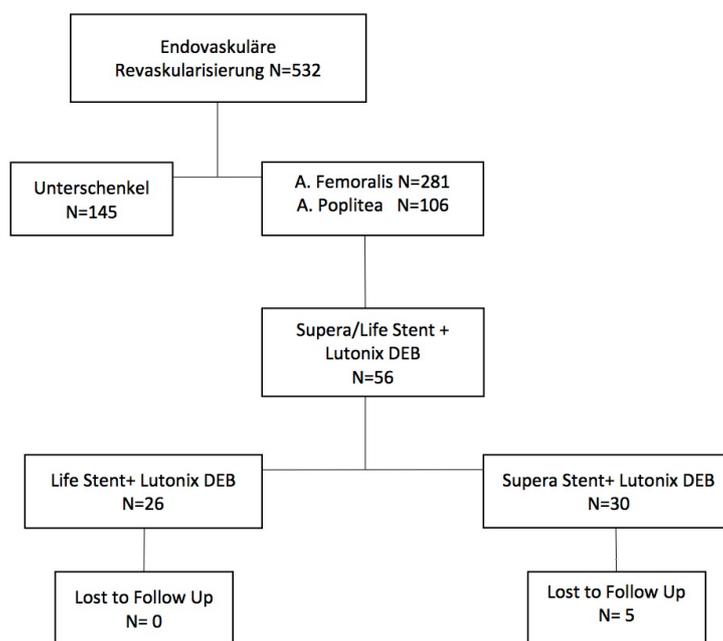


Abb.1 Endovaskuläre Revaskularisierungen der Interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums Lübeck vom 23.01.2015 bis zum 10.08.2016, DEB: Drug Eluting Balloon

Es wurden insgesamt 56 Patienten mit symptomatischer PAVK in die Auswertung eingeschlossen. Es bestanden im Vorfeld keine definierten Zuteilungskriterien, die ein bestimmtes Interventionsverfahren einer Läsionskonstellation zuordneten. Die Wahl des verwendeten Verfahrens und des Materials lag somit im Ermessen des Interventionsradiologen. Die erfassten Patienten verteilten sich mit 26 Personen in der Life-Gruppe (n=26) und 30 Personen in der Supera-Gruppe (n=30).

Einschlusskriterium für die retrospektive Datenerhebung war eine periphere arterielle Verschlusskrankheit im Rutherford Stadium 2-4, die einen Läsionstyp vom Typ B, C oder D nach TASC aufwies. Es wurden sowohl Stenosen als auch Okklusionen verschiedener Kalzifikationsgrade behandelt. Die zu behandelnden Läsionen betrafen sowohl nur die AFS als auch die APOP. Lediglich Patienten, die eine Kombinationstherapie bestehend aus Life-Stent oder Supera-Stent und anschließender Nachdilatation mit dem Lutonix-DEB erhalten hatten, wurden in die Datenerhebung mit einbezogen. Es wurden die Daten der durchgeführten FKDS-Untersuchungen, welche nach 24 Stunden, 6 und 12 Monate auf den initialen Eingriff folgten analysiert. Die retrospektive Untersuchung umfasste ebenfalls den dokumentierten Status des behandelten Gefäßsegments vor der Intervention. Hierzu zählte sowohl die Erfassung von Kalzifikationen im zu behandelnden Gefäßsegment als auch eine Bestimmung der Anzahl an Unterschenkelgefäßen, die einen distalen Ausstrom (Run Off) gewährleisteten.

Die vor dem Eingriff bestehenden Komorbiditäten Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, zerebrovaskuläre Vorerkrankungen, Nierenfunktionsstörungen und KHK wurden erfasst. Als weiterer Risikofaktor wurde ein mögliches Übergewicht der Patienten ermittelt. Durch Zuhilfenahme der präinterventionell bestimmten Angaben zu Größe und Gewicht der Patienten wurde der BMI errechnet. Dabei galten nach Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Patientin mit einem BMI >25 als übergewichtig und solche mit einem BMI >30 als adipös. Zusätzlich wurde der Risikofaktor Nikotinabusus dokumentiert. Es wurde unterschieden zwischen aktuell rauchenden Patienten und jenen, die zum Zeitpunkt des Eingriffs angegeben hatten „Nichtraucher“ zu sein. Ob Patienten hinsichtlich ihrer Vorerkrankungen medikamentös mit blutfettsenkenden Medikamenten, Plättchenaggregationshemmern oder Antihypertensiva eingestellt waren, wurde ebenfalls in die Datenerfassung mit einbezogen. Des Weiteren wurden das Geschlecht und das Patientenalter zum Zeitpunkt der Auswertung in die Analyse miteinbezogen.

2.3 Material

Zwei verschiedene Stents kamen in den untersuchten Kombinationstherapien mit einem DEB zur Anwendung. Ein Patientenkollektiv wurde aus Behandlungen mit dem Life-Stent der Firma BARD gebildet. Das zweite Kollektiv konnte durch Patienten, die einen Supera-Stent der Firma Abbott erhalten hatten, gebildet werden. Bei dem Life-Stent handelt es sich um einen konventionellen, selbstexpandierenden Nitinolstent, der aus einer Metallplatte gestanzt wird. Der Supera-Stent ist ebenfalls selbstexpandierend, weist jedoch ein anderes Stentdesign auf. Sechs ineinander verwobene Nitinoldrähte geben dem Supera-Stent einen helikalen Aufbau und eine hohe Radialkraft. Dieses besondere Drahtdesign soll dem Stent theoretisch die Fähigkeit verleihen, besonders flexibel und belastbar zu sein und somit der hohen Beanspruchung im femoropoplitealen Segment besser standzuhalten.[8]

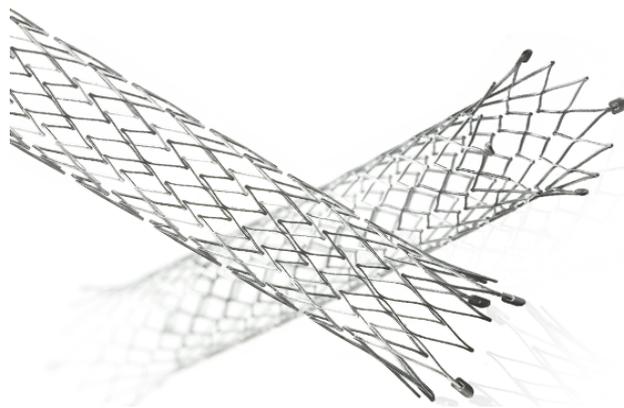


Abb.2 Aufbau des Lifestent® von Bard Peripheral Vascular [16]

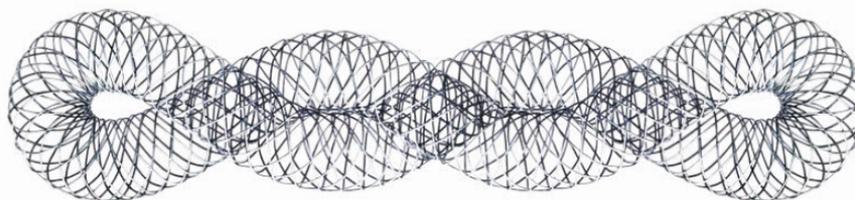


Abb.3 Schematische Darstellung des SUPERA® Stent von Abbott Vascular [43]

Zur Prädilatation durch PTA wurde in der Life-Gruppe in 22 Fällen der Armada-Ballon verwendet. Bei 4 Patienten kam der Sterling-PTA Katheter zum Einsatz. In der Supera-Gruppe betrug die Anzahl der verwendeten Armada-Ballons 14, die der Sterling-Ballons 16.

Tab.3 Durchmesser und Häufigkeit der verwendeten Katheter zur Prädilatation [mm]

Durchmesser [mm]	Life-Gruppe	Supera-Gruppe
4	7	0
5	15	10
6	4	20

In der Supera-Gruppe wurden insgesamt 9 weitere Stents zur Therapie verwendet mit einem mittleren Durchmesser von 6 mm (5-7mm) und einer mittleren Länge von 93mm (40-170mm). In der Life-Gruppe wurden ausschließlich Life-Stents verwendet. Je nach Länge der Läsion war die Implantation von ein bis drei Stents in den untersuchten Gruppen notwendig. In der Life-Gruppe erhielten 20 Patienten (77%) nur einen Stent und 6 Patienten (23%) erhielten einen weiteren Stent. In der Supera-Gruppe wurden 21 Läsionen (70%) mit einem Stent behandelt. Bei 27% (=8) der Läsionen war die Implantation eines weiteren Stents notwendig. Ein Patient (3%) der Supera-Gruppe erhielt aufgrund einer langstreckigen Läsion einen dritten Stent. Die verwendeten Stents unterschieden sich, angepasst an die zu behandelnde Zielläsion in ihren Durchmessern. In der Life-Gruppe kamen ausschließlich Stents mit den Durchmessern 6mm und 7mm zum Einsatz. Dabei wurden am häufigsten Stents mit einem Durchmesser von 6mm verwendet (n=22). Der Life-Stent mit einem Durchmesser von 7mm wurde 10 Mal implantiert. In der Supera-Gruppe variierten die Durchmesser der benutzten Supera-Stents zwischen 4mm und 6mm. Der Supera-Stent mit einem Durchmesser von 5 mm wurde dabei am häufigsten verwendet (n=29). Der kleinere 4mm Stent kam drei Mal zum Einsatz. Der größte Supera-Stent mit einem 6mm Durchmesser wurde 8 Mal implantiert.

Tab.4 Anzahl der verwendeten Stents

Stentanzahl	Life-Gruppe	Supera-Gruppe
1	20	21
2	6	8
3	0	1

Tab.5 Durchmesser der verwendeten Stents [mm]

Stent Durchmesser [mm]	Life-Gruppe	Supera-Gruppe
4	0	3
5	0	29
6	22	8
7	10	0

Tab.6 Anzahl der verwendeten DEBs

DEB-Anzahl	Life-Gruppe	Supera-Gruppe
1	8	7
2	18	14
3	0	7
4	0	2

Für die Nachdilatation des betroffenen Gefäßabschnitts wurden, der Läsionslänge entsprechend, zwischen ein und vier DEBs verwendet. In beiden Gruppen wurden die meisten Patienten mit zwei DEBs versorgt. In der Life-Gruppe wurden 18 der Läsionen mit zwei DEBs behandelt. In der Supera-Gruppe waren es 14 Läsionen.

Tab.7 Durchmesser der verwendeten DEBs [mm]

DEB Durchmesser (mm)	Life-Gruppe	Supera-Gruppe
4	2	1
5	17	51
6	25	12

Der mit Paclitaxel (Taxol®) beschichtete Lutonix Angioplastie-Ballonkatheter wurde als DEB zur Nachdilatation bei allen Interventionen verwendet. Paclitaxel ist ein Zytoskelett-Inhibitor aus der Gruppe der Taxane, welcher in der Tumorthherapie als Zytostatikum vermehrt zum Einsatz kommt. Die Substanz bindet an die β -Tubulin Untereinheit der Mikrotubuli. Durch diese Bindung hemmt Paclitaxel den Abbau der polymerisierten Mikrotubuli, die ein wichtiger Bestandteil der Mitosespindel sind. Somit wird die mitotische

Zellteilung durch diesen Prozess verhindert [41]. Diese antiproliferative Wirkung nutzt die DET zur langfristigen Rekanalisation von stenosierten oder okkludierten Gefäßen. Taxol® wirkt der reaktiven, neointimalen Gewebshyperplasie entgegen und soll auf diese Weise die Restenoserate nach endovaskulären Eingriffen senken. Die Medikamentenbeschichtung des Ballonkatheters hat eine Zusammensetzung frei von Polymeren, bestehend aus Paclitaxel, welches als aktiver pharmazeutischer Inhaltsstoff wirkt, und den inaktiven Bestandteilen Polysorbat und Sorbitol, welche bei dem Model von Lutonix als Trägerstoffe fungieren. Durch die Single-Shot-Technik soll der Wirkstoff durch die einmalige Ballondilatation homogen an das Gewebe abgegeben werden. Der Lutonix Ballonkatheter kam in verschiedenen Größen zur Verwendung. Es wurden Ballons mit Längen zwischen 40mm und maximal 150mm verwendet. Da sich einige Läsionen mit einer Länge von über 150 mm präsentierten, wurden auch mehrere DEBs zur Behandlung verwendet. Abhängig von der implantierten Länge und dem Durchmesser des DEB variierte auch die freigesetzte Paclitaxelkonzentration. Wie in Abbildung 4 zu sehen ergab sich bei einer Paclitaxel-Oberflächenkonzentration von 2µg/mm z.B bei 150mm Länge und 6mm Durchmesser eine Totaldosis von 5,7mg [95].

Balloon Diameter (mm)	Total Dosage (mg) per Respective Balloon Length					
	40 mm	60 mm	80 mm	100 mm	120 mm	150 mm
4.0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.8
5.0	1.3	1.9	2.5	3.1	3.8	4.7
6.0	1.5	2.3	3.0	3.8	4.5	5.7
7.0	1.8	2.6				

Abb.4 Herstellerangabe zu Ballongrößen und entsprechend abgegebener Paclitaxeldosis [mg] [95]

2.4 Methodik

Die behandelten Patienten erhielten vor dem Eingriff eine nichtinvasive Bildgebung, entweder durch eine computertomographische Angiographie (CTA) oder eine Magnetresonanztomographie (MRA). Längen, Durchmesser und Morphologie der Gefäßläsionen konnten entweder durch diese Bildgebungen oder an Hand von Angiographiebildern im PACS ermittelt werden. Vor der Prozedur erfolgte eine Bestimmung der Schilddrüsenwerte (TSH, T3, T4) und eines Gerinnungslabors, bestehend aus PTT, Quick beziehungsweise INR und Thrombozytenzahl. Der Eingriff fand nach einem ärztlichen Aufklärungsgespräch über die durchzuführende Behandlung sowie deren Risiken und nach schriftlichen Einverständniserklärung seitens des Patienten statt.

Zur Behandlung der bestehenden Läsionen wurde folgendes Vorgehen gewählt. Unter sterilen Bedingungen und in Lokalanästhesie erfolgte die antegrade ipsilaterale Punktion der AFC und das Einbringen einer 6-F oder 7-F Schleuse in Seldinger-Technik. Bestand die Notwendigkeit einer Mitbehandlung des Einstromgebietes wurde dies in Cross-Over-Technik über die retrograde Punktion der kontralateralen AFC mittherapiert. Im Anschluss fand die intraarterielle Gabe von 5000 Einheiten Heparin statt. Über die Schleuse wurde Kontrastmittel in das Gefäß injiziert. Zur Gefäßbeurteilung wurde initial ein manuelles Angiogramm mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt. Nachdem die Zielläsion identifiziert wurde, folgte die intraluminale oder subintimale Drahtpassage. Dann erfolgte eine konventionelle PTA mit einer Dilatationszeit von einer Minute zur Prädilatation der Gefäßläsion mit einem Armada® PTA-Katheter (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) (n=36) oder Sterling® PTA-Katheter (Boston Scientific, Miami, FL, USA) (n=20). Bei Patienten, die einen Supera-Stent erhielten, wurde die Ballongröße 1mm größer als das Referenzgefäß gewählt. Patienten mit einem Life-Stent erhielten einen PTA-Ballon mit einem eins zu eins Verhältnis zum Referenzgefäß. In einem Fall wurde bei subintimaler Drahtpassage ein Outback® Re-Entry Katheter (LuMed, Redwood City, CA, USA) als zusätzliches Hilfsmittel zum Wiedereintritt in das wahre Gefäßlumen benötigt.

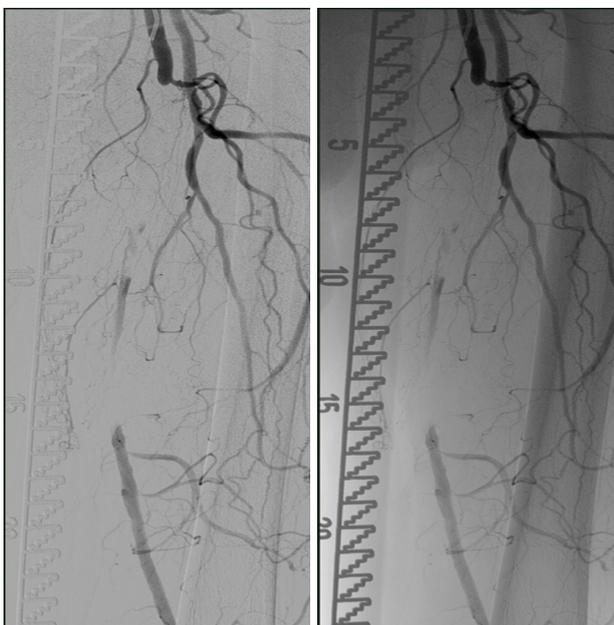


Abb.5 Läsion vor der Intervention

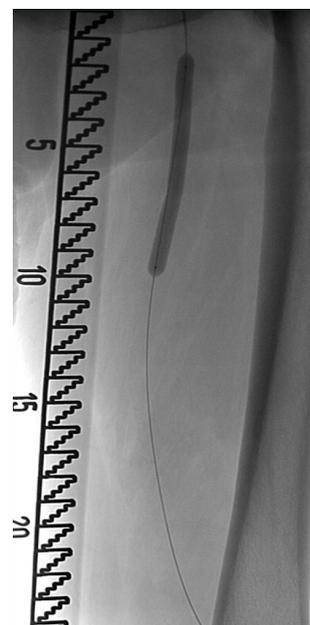


Abb.6 Prädilatation mittels Armada PTA-Ballon

Entsprechend der Läsionslänge wurde nun unter fluoroskopischer Kontrolle der Stent in der Stenose oder dem okkludierten Segment implantiert, dabei wurde ein Overlap von mindestens 5mm in den gesunden Gefäßabschnitt angestrebt. Sowohl der verwendete Stentdurchmesser als auch Stentlänge und Überlappungslänge bei Implantation mehrerer Stents wurden dokumentiert. Aufgrund der proximalen Lage der Läsionen nahe der Femoralisbifurkation war in der Supera-Gruppe in drei Fällen die zusätzliche Implantation von Alternativstents notwendig. Dabei wurde einmalig der Misago® Stent der Firma Terumo (Terumo Corp., Tokyo, Japan) verwendet. Sechs weitere Patienten erhielten den Absolute Pro® Stent von Abbott (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA). In einem Fall wurde ein Life-Stent implantiert. Im Anschluss an die Stentimplantation wurde der Paclitaxel-beschichtete Ballonkatheter eingeführt, adaptiert an den jeweiligen Gefäßdiameter. Entsprechend der Läsionslänge kamen ggf. mehrere DEBs zur Anwendung. Mit einem Druck von 6atm (=6,1bar) wurde der Stent durch eine 60-sekündige Ballondilatation anmodelliert. Die Nachdilatation führte zu einer Abgabe des Paclitaxels durch die Stentmaschen an die Gefäßwand. Dabei wurde die Zielläsion vollständig mit DEB behandelt, sowie proximal und distal mindestens 5mm überlappend eingesetzt. Nach der erfolgreichen Dilatation und Entfernung des DEB und der Schleuse aus dem Gefäß wurde die Punktionsstelle mittels Kompression (n=13) oder unter Verwendung eines Angio-Seal® Systems (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) (n=43) verschlossen. Den Patienten wurde eine 12-stündige Bettruhe nach dem Eingriff empfohlen. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Intervention erhielten alle Patienten eine FKDS mit einhergehender Bestimmung des postinterventionellen ABI. Patienten die nicht bereits vor der Behandlung mit Plättchenaggregationshemmern eingestellt waren, erhielten außerdem am Eingriffstag 300mg Clopidogrel. In den darauffolgenden 3 Monaten wurden alle Patienten auf eine Einnahme von 75mg/Tag Clopidogrel eingestellt. Die lebenslange Einnahme von 100mg Aspirin am Tag wurde ergänzend empfohlen. Als Follow Up Untersuchungen wurden den Patienten Kontrolluntersuchungen nach 6 und 12 Monaten empfohlen. Die Patienten erhielten an den Terminen eine FKDS zur Beurteilung des behandelten Gefäßsegments. Innerhalb dieses Vorgangs wurde das Vorliegen von sonographisch erkennbaren Restenosen dokumentiert sowie der ABI der betroffenen Seite gemessen. Im Zuge der Nachuntersuchung wurde auch die aktuelle Klinik der Patienten erfragt, dies ermöglichte eine retrospektive Neueinordnung in die Klassifikation nach Rutherford.

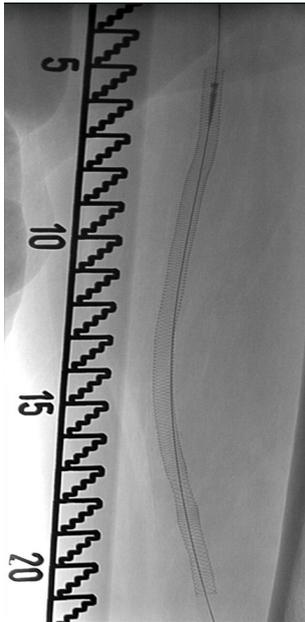


Abb.7 Nach Supera-Stent Implantation

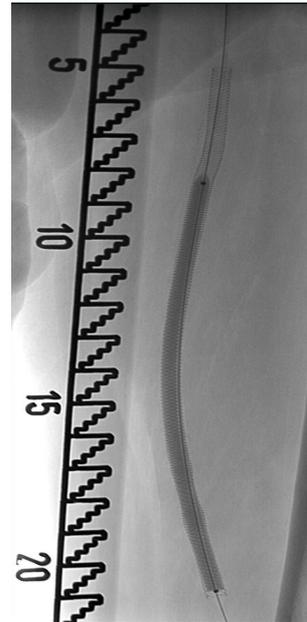


Abb.8 Lutonix-DEB während Postdilatation

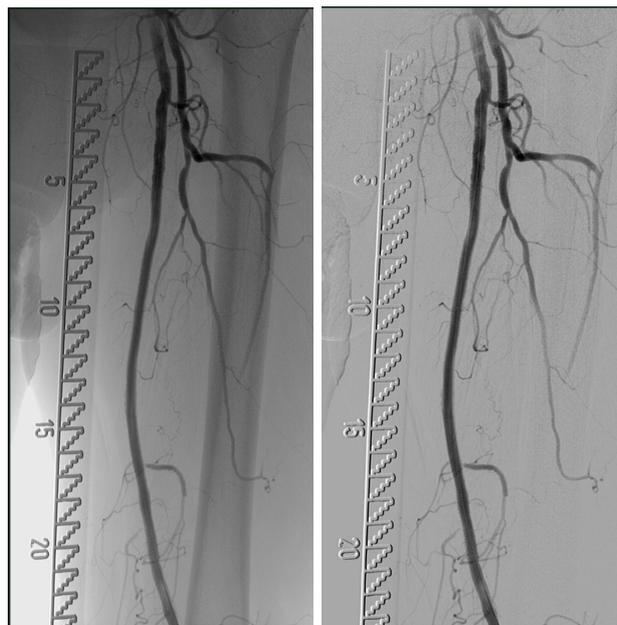


Abb. 9 Endresultat mit einliegendem Supera-Stent

2.5. Statistische Auswertung

Beide Gruppen wurden hinsichtlich der Patienten-, Läsions- und Materialcharakteristika sowie der prozeduralen und der Follow Up Daten gegenübergestellt. Die Statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck. Die erhobenen Daten wurden in Excel 2000 für Windows eingelesen und unter Zuhilfenahme einer Analyse- und Statistik Software (SPSS 24 für IOS,

IBM Inc., Armonk, NY, USA) ausgewertet. Die statistische Signifikanz wurde für einen p-Wert von unter 0,005 festgelegt. Zur Überprüfung der Signifikanz kam bei kategorialen Variablen der Chi-Quadrat-Test zur Anwendung. Einmalig war das Minimum der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 und der Exakte Test nach Fischer wurde verwendet. Bei metrischen Daten und Ablehnung der Normalverteilungshypothese wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die Darstellung metrischer Daten erfolgte durch Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Median. Häufigkeitsanalysen erfolgten mit Hilfe der Erstellung von Kreuztabellen. Die Ermittlung der primären und sekundären Offenheitsrate erfolgte mittels Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven. Der Vergleich der so erstellten Überlebenskurven erfolgte durch die Verwendung des Logrank Tests.

3. Ergebnisse

3.1 Patientendaten

3.1.1 Geschlecht und Alter der Patienten

Von den 26 Studienpatienten der Life-Gruppe waren 19 männlichen (73%) und 7 weiblichen Geschlechts (27%). In der Supera-Gruppe waren von 30 therapierten Patienten 26 männlichen (87%) und 4 weiblichen Geschlechts (13%). Bezüglich der Geschlechtsverteilung liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen vor ($p=0,202$). Die untersuchten Gruppen waren hinsichtlich ihrer Altersverteilung vergleichbar. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Intervention betrug in der Life-Gruppe 68 ± 8 Jahre und in der Supera-Gruppe 70 ± 7 Jahre. Der älteste Studienteilnehmer in der Life-Gruppe war 83, der jüngste 52 Jahre alt. In der Supera-Gruppe betrug das Alter des ältesten Studienteilnehmers 85 und das des jüngsten 56 Jahre. Der Altersmedian lag in der Life-Gruppe bei 71 Jahren. Bei der Supera-Gruppe wurde der Altersmedian mit dem gleichen Wert von 71 Jahren berechnet. Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des mittleren Alters in den Gruppen ($p=0,623$)

3.1.2 Risikofaktoren und BMI

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Verteilung der wichtigsten Risikofaktoren zur Entstehung einer PAVK in den beiden Gruppen. Das häufigste Auftreten zeigten in beiden Gruppen die Risikofaktoren Hypertonie, Dyslipoproteinämie und Nikotinabusus.

Tab.8 Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in den untersuchten Gruppen

Risikofaktoren	Life-Gruppe (n=26)		Supera-Gruppe (n=30)		p-Wert
	Anzahl	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent	
Nikotinabusus (jemals)	22	85	16	53	0,016
Diabetes mellitus Typ 2	4	15	16	53	0,027
Hypertonie	23	89	24	80	0,442
Dyslipoproteinämie	15	56	25	83	0,008
KHK	10	39	12	40	1,000
Zerebrovaskuläre Events	9	35	6	20	0,358
Nierenfunktionsstörung	1	4	0	0	0,313

Hinsichtlich der Anzahl an Risikofaktoren betroffener Patienten, traten prozentual vier von sieben erfassten Risikofaktoren häufiger in der Life-Gruppe auf. In Tabelle 8 wird ersichtlich, dass die Risikofaktoren Hypertonie, KHK, zerebrovaskuläre Ereignisse und Nierenfunktionsstörungen sich bezüglich ihrer Häufigkeitsverteilung in den beiden untersuchten Gruppen statistisch nicht signifikant unterscheiden, da p jeweils $>0,05$ ist. Hinsichtlich der Risikofaktoren Nikotinabusus ($p=0,016$), Diabetes mellitus Typ 2 ($p=0,027$) und Dyslipoproteinämie ($p=0,008$) liegt ein signifikanter Unterschied ($p<0,05$) zwischen der Life-Gruppe und der Supera-Gruppe vor. Mit dem Supera-Stent wurden somit statistisch mehr Patienten mit Dyslipoproteinämie und Diabetes mellitus Typ 2 behandelt als mit dem Life-Stent. In der Life-Gruppe waren mehr Raucher vertreten, als in der Supera-Gruppe.

Tab.9 BMI in den untersuchten Gruppen

	n:	Mittelwert:	SD:	Minimum:	Maximum:	Median:
Life-Gruppe	26	28	3	23	36	27
Supera-Gruppe	30	27	4	20	37	27

In beiden Gruppen lag der mittlere BMI bei >25 und damit nach WHO-Kriterien im Bereich des Übergewichts. Bezüglich des BMI besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen ($p=0,314$). In beiden Gruppen wurden die Vorerkrankungen teilweise medikamentös behandelt. Dabei war der Anteil der Patienten, die Gerinnungshemmer einnahmen in der Supera-Gruppe (100%) größer als in der Life-Gruppe (86%). Der Prozentsatz an Patienten, die Plättchenaggregationshemmer einnahmen, war ebenfalls in der Supera-Gruppe (70%) größer als in der Life-Gruppe (50%). Lediglich die Einnahme von Antihypertensiva erfolgte prozentual häufiger in der Life-Gruppe (73%) als in der Supera-Gruppe (63%). Es besteht weder ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Blutfettsenker- und Antihypertensivaeinnahme ($p=0,158$ und $p=0,548$) noch in Bezug auf die Einnahme von Plättchenaggregationshemmern ($p=0,111$).

3.2 Läsions- und Materialdaten

3.2.1 Charakteristika der behandelten Läsionen

Tab.10 Läsionslänge der behandelten Gefäße [mm]

	n:	Mittelwert:	SD:	Minimum:	Maximum:	Median:
Life-Gruppe	26	177	44	100	240	175
Supera-Gruppe	30	251	85	100	400	260

Die mittlere Läsionslänge der Life-Gruppe betrug 177 ± 44 mm und war damit kürzer als die mittlere Länge der behandelten Läsionen in der Supera-Gruppe mit 251 ± 85 mm. Dies spiegelt sich auch in der TASC-Verteilung der Patienten in den untersuchten Gruppen wieder. Statistisch konnte ein signifikanter Unterschied bezogen auf die Läsionslänge in den beiden Gruppen ermittelt werden ($p=0,002$).

Tab.11 Einteilung der Läsionen in die TASC Klassifikation

TASC	B	C	D
Life-Gruppe	11 (41%)	10 (37%)	5 (19%)
Supera-Gruppe	4 (16%)	7 (28%)	19 (76%)

Nach Schweregrad der Erkrankung wurden die Läsionen nach TASC-Kriterien aufgeteilt. Das Patientenkollektiv der Life-Gruppe zeigte den größten prozentualen Anteil in der Kategorie TASC B (41%). In der Supera-Gruppe hingegen stellte sich die Mehrheit der zu behandelnden Gefäßabschnitte als komplexe und langstreckige TASC D Läsionen dar (76%).

Tab.12 Seite der betroffenen Läsion

Seite	Life-Gruppe (n=26)		Supera-Gruppe (n=30)	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Rechts	11	42	17	57
Links	15	58	13	43

Tab.13 Lokalisation des betroffenen Gefäßsegments

Gefäß	Life-Gruppe (n=26)		Supera-Gruppe (n=30)	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
AFS	15	58	19	63
AFS/POP	11	42	11	37

Tabelle 12 und 13 geben Aufschluss über die Lokalisation des betroffenen Gefäßes. In der Life- Gruppe war mit 15 Patienten (58%) das linke Bein häufiger betroffen als das rechte. In der Supera-Gruppe hingegen wies die Mehrheit von 17 Patienten (57%) eine Läsion des rechten Beines auf. Die Beteiligung der Arteria poplitea war in der Life-Gruppe prozentual häufiger (42%) als in der Supera-Gruppe (37%). In beiden Gruppen überwog prozentual jedoch der Anteil an Patienten, die lediglich eine interventionsbedürftige Läsion der Arteria femoralis superficialis aufwiesen (58% und 63%). In der statistischen Analyse lag sowohl bezüglich der behandelten Seite ($p=0,938$) als auch hinsichtlich der Verteilung der Läsionen in verschiedenen Gefäßsegmenten ($p=0,666$) kein Unterschied vor.

Tab.14 Läsionsart des betroffenen Gefäßes

Läsionsart	Life-Gruppe (n=26)		Supera-Gruppe (n=30)	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Stenose	11	42	8	27
Verschluss	15	58	22	73

In beiden untersuchten Gruppen lag häufiger ein Verschluss des behandelten Gefäßes als eine Stenose vor. In der Life-Gruppe hatten 15 Patienten (58%) einen Verschluss des betroffenen Gefäßsegments und 11 Patienten (42%) eine Stenose. In der Life-Gruppe wurden prozentual mit 22 Patienten (73%) auch mehr Verschlüsse als Stenosen (8 Patienten, 27%) behandelt. Insgesamt waren beiden Gruppen bezüglich der prozentualen Verteilung an Stenosen und Okklusionen vergleichbar ($p=0,218$).

Tab.15 Auftreten von Kalzifikation im betroffenen Gefäß

Kalzifikation	Life-Gruppe (n=26)		Supera-Gruppe (n=30)	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
ja	22	85	22	73
nein	8	15	8	27

Beim Auftreten von Kalzifikationen zeigten beide Gruppen eine ähnliche Verteilung. Sowohl in der Life-Gruppe (85%) als auch in der Supera-Gruppe (73%) überwog der Anteil an behandelten Gefäßläsionen, die eine Kalzifikation aufwiesen. Es besteht kein statistischer Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von Kalzifikation im behandelten Gefäß ($p=0,305$).

Tab.16 Gefäßdurchmesser des betroffenen Gefäßes [mm]

	n:	Mittelwert:	SD:	Minimum:	Maximum:
Life-Gruppe	26	5,3	0,5	5	6
Supera-Gruppe	30	5	0,83	4	7

Es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gefäßdurchmessers ($p=0,171$) der behandelten Gefäßsegmente in beiden Gruppen.

Tab.17 Anzahl der Gefäße beteiligt am distalen Ausstrom

Run Off	1	2	3
Life-Gruppe (n=26)	1 (3,8%)	10 (39%)	15 (58%)
Supera-Gruppe (n=30)	6 (20%)	13 (43%)	11 (37%)

Der Ausstrom wurde bei den Patienten der Life-Gruppe in 58% der Fälle über drei Unterschenkelgefäße gewährleistet, in der Supera-Gruppe bei 37% der Fälle. Bei 39% der Patienten der Life-Gruppe und 34% der Patienten der Supera-Gruppe erfolgte der distale Ausstrom über zwei offene Unterschenkelarterien. Lediglich eine funktionsfähige Unterschenkelarterie lag bei den übrigen Patienten vor (Life-Gruppe 3,8%, Supera-Gruppe 20%). Es ließ sich kein Unterschied bezüglich des Run Off in den beiden Gruppen feststellen ($p=0,571$).

3.2.2 Prozedurale Daten

Alle Eingriffe in den beiden Gruppen waren technisch erfolgreich (Supera-Gruppe n=30 (100%), Life-Gruppe n=26 (100%)). In der Life-Gruppe kam es zu einer postinterventionellen Komplikation. Bei einem Patienten fiel in der postinterventionellen Kontrolle ein Aneurysma spurium auf, welches mit einer Thrombininjektion behandelt wurde. In der bildgebenden

sonographischen Verlaufskontrolle war das Aneurysma im Anschluss nicht mehr nachweisbar. In der Supera-Gruppe wurde ebenfalls eine Komplikation dokumentiert. Während der Intervention erlitt ein Patient eine Thrombembolie der Arteria fibularis, die in der gleichen Sitzung durch eine Aspirationsthrombektomie behandelt werden konnte. Bei den implantierten Supera-Stents konnte nach Implantation eine Abweichung zur vorgegeben Stentlänge beobachtet werden. Die Gesamtabweichung von der Nominallänge wurde mit $11,1 \pm 9,2\%$ festgehalten (n=19).

Tab.18 Drahtpassage in den untersuchten Gruppen

Gruppe	Einstrom behandelt (Anzahl/%)	Subintimal (Anzahl/%)	Intraluminal (Anzahl/%)
Life-Gruppe	4 (15%)	0 (0%)	26 (100%)
Supera-Gruppe	12 (40%)	6 (20%)	24 (80%)

Beim überwiegenden Teil der Patienten in beiden Gruppen erfolgte die Drahtpassage der Zielläsion intraluminal (Life-Gruppe 100%, Supera-Gruppe 80%, $p=0,431$). Eine subintimale Passage der Zielläsion erhielten 6 Patienten (20%) der Supera-Gruppe ($p=0,200$). Eine Punktion der kontralateralen Extremität mit folgender Sondierung des zu behandelnden Gefäßsegments in Cross Over Technik erfolgte bei 15% der Patienten der Life-Gruppe und bei 40% der Patienten der Supera-Gruppe ($p=0,074$). Dissektionen traten in der Life-Gruppe bei 23 Patienten auf (88,5%). Es zeigte sich eine mittlere Dissektionslänge von 41 ± 36 mm. In der Supera-Gruppe hingegen wurde bei 10 Patienten (33%) ein Dissektion der versorgten Arterie dokumentiert. Bezüglich des Auftretens einer Dissektion gab es in den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,117$). Eine überlappende Stentimplantation trat in der Life-Gruppe bei 6 Patienten (23%) und in der Supera-Gruppe bei 14 Patienten (47%) auf. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Häufigkeit des Auftretens einer Stentüberlappung ($p=0,066$).

Tab.19 Strahlenhygienische Angaben

Gruppe	Interventionszeit [min]	Gesamt-DAP [cGy*cm ²]	Durchleuchtungszeit [min]
Life-Gruppe	52 ± 17	7292 ± 14081	9 ± 4
Supera-Gruppe	62 ± 26	6131 ± 5337	13 ± 6

Die durchschnittliche Interventionszeit war in der Supera-Gruppe mit 62 ± 26 Minuten um 10 Minuten länger als in der Life-Gruppe (52 ± 17 Minuten). Als Interventionszeit wurde dabei die Zeit vom ersten erfassten angiographischen Bild bis zum letzten erfassten Bild definiert. Die Durchleuchtungszeit innerhalb der einzelnen Interventionen wurde ebenfalls dokumentiert. In der Supera-Gruppe lag die mittlere Durchleuchtungszeit bei 13 ± 6 Minuten und war somit länger als die Durchleuchtungszeit in der Life-Gruppe (9 ± 4 Minuten). Mit dem Dose Area Produkt (DAP) wurde die absorbierte Dosis im bestrahlten Gewebereich erfasst. Die DAP betrug in der Life-Gruppe 7292 ± 1408 cGy*cm² und 6131 ± 5337 cGy*cm² in der Supera-Gruppe. Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Durchleuchtungszeit ($p=0,489$).

Tab.20 Verschlusstechnik nach Intervention

	Life-Gruppe (n=26)		Supera-Gruppe (n=30)	
	Anzahl (n)	Prozent (%)	Anzahl (n)	Prozent (%)
Verschluss				
Kompression	5	19	8	27
Verschlussystem	21	81	22	73

Bei 19% (n=5) der Patienten der Life-Gruppe und bei 27% (n=8) der Patienten der Supera-Gruppe wurde die Punktionsstelle am Ende der Intervention manuell komprimiert. Der Einsatz eines Verschlussystems erfolgte bei 21 Patienten (81%) in der Life-Gruppe und bei 22 Patienten (73%) in der Supera-Gruppe.

3.3 Follow Up Daten

Der mittlere Follow Up Zeitraum betrug in der Life-Gruppe $166 \pm 37,9$ Tage für die Kontrolle nach 6 Monaten, $318 \pm 102,5$ Tage für die 12 Monats-Kontrolle und für das Follow Up nach 24 Monaten 541 ± 263 Tage. In der Supera-Gruppe wurde der durchschnittliche Follow Up Zeitraum für 6 Monate mit $177 \pm 70,6$ Tagen und der Follow Up Zeitraum für 12 Monate mit $378 \pm 62,4$ berechnet. Einer der Patienten aus der Supera-Gruppe versäumte die Einnahme seiner verschriebenen Thrombozytenaggregationshemmer und benötigte drei Monate nach der Intervention bei akutem Stentverschluss eine Bypass-Operation. Vier Patienten derselben Gruppe erschienen nicht zu den Follow Up Terminen und waren damit „Lost to Follow Up“. Anhand des klinischen Bildes und der Untersuchungsergebnisse der FKDS im Verlauf erfolgte die Klassifikation der Patienten in klinische Stadien nach Rutherford. Vor dem

Eingriff waren die Patienten bezüglich des Rutherfordstadiums vergleichbar, alle Patienten hatten klinische Beschwerden die in die Kategorien 2-4 nach Rutherford eingeteilt werden konnten. Nach 12 Monaten war bei allen Patienten beider Gruppen eine Verbesserung von mindestens einer Kategorie nach Rutherford zu beobachten.

3.3.1 Veränderung des ABI im Verlauf

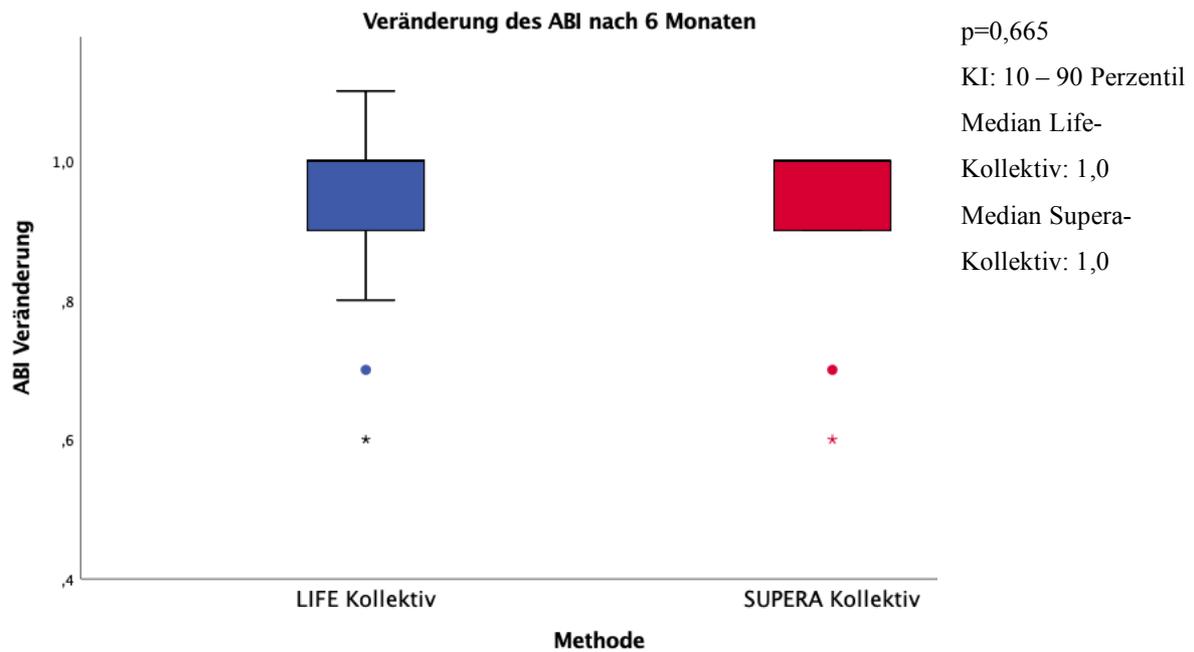


Abb.10 ABI Veränderung nach 6 Monaten

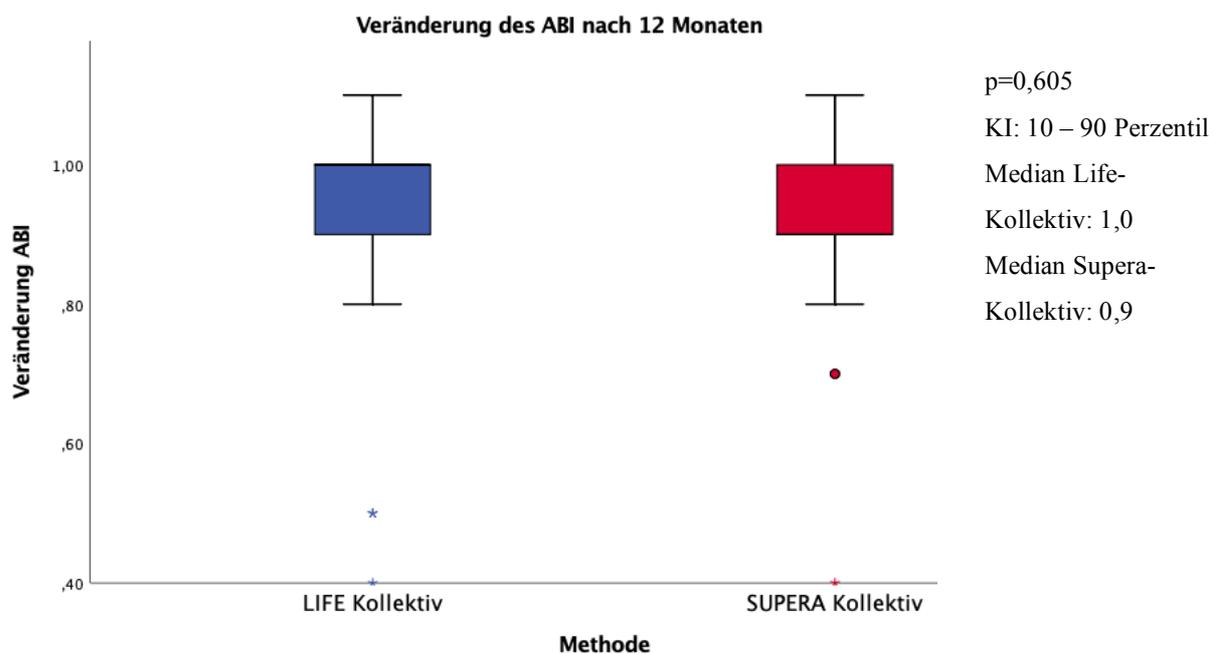


Abb.11 ABI Veränderung nach 12 Monaten

Tab.21 ABI Veränderung der Life-Gruppe im Beobachtungszeitraum

Life-Gruppe	n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
ABI vor Intervention	26	0,57	0,17	0,3	1,0
ABI nach Intervention	26	0,89	0,14	0,4	1,1
ABI 6 Monate	26	0,93	0,12	0,6	1,1
ABI 12 Monate	26	0,89	0,17	0,4	1,1
ABI 24 Monate	23	0,88	0,19	0,3	1,1

Tab.22 ABI Veränderung der Supera-Gruppe im Beobachtungszeitraum

Supera-Gruppe	n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
ABI vor Intervention	25	0,52	0,13	0,3	0,8
ABI nach Intervention	25	0,91	0,12	0,6	1
ABI 6 Monate	17	0,93	0,17	0,6	1
ABI 12 Monate	23	0,90	0,14	0,4	1

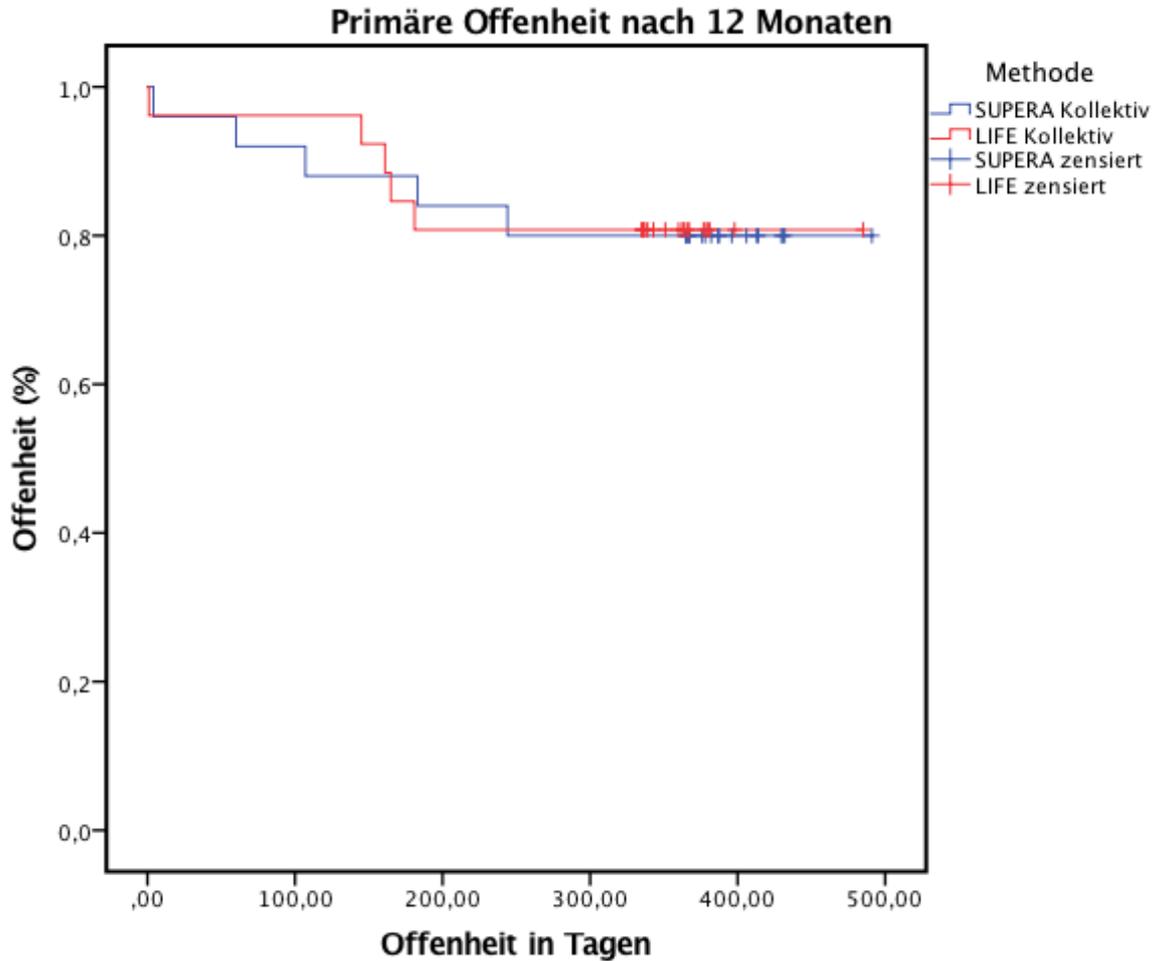
Beide Patientengruppen erhielten eine ABI- Kontrolle mittels FKDS sowohl innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff als auch nach 6 und 12 Monaten postinterventionell. In der Life-Gruppe betrug der mittlere ABI-Wert vor der Intervention $0,57 \pm 0,17$. In der Nachkontrolle nach 6 Monaten konnte eine Steigerung des mittleren ABI von $0,37 \pm 0,18$ bei einem mittleren ABI von $0,93 \pm 0,12$ in der Life-Gruppe verzeichnet werden. Nach 12 Monaten betrug der mittlere ABI $0,89 \pm 0,17$ somit konnte eine durchschnittliche Zunahme des ABI von $0,34 \pm 0,21$ im Vergleich zur präinterventionellen Messung dokumentieren werden. Nach 24 Monaten konnte in der FKDS eine Verbesserung des ABI von $0,33 \pm 0,23$ erhoben werden bei einem mittleren ABI von $0,88 \pm 0,19$.

In der Supera-Gruppe wurde der mittlere ABI präinterventionell mit $0,52 \pm 0,13$ bestimmt. Nach 6 Monaten betrug der Wert $0,93 \pm 0,17$ und zeigte damit eine Verbesserung von $0,41 \pm 1,67$. Im 12 Monats Follow Up konnte im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des ABI um $0,38 \pm 0,16$ verzeichnet werden. Der berechnete ABI Mittelwert betrug nach 12 Monaten $0,90 \pm 0,14$. Da $p < 0,001$ war, besteht sowohl in der Life-Gruppe als auch in der Supera-Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen dem Ausgangs-ABI und der Nachkontrolle nach jeweils 6, 12 und 24 Monaten. Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Zunahme des ABI nach 6 oder 12 Monaten zwischen den beiden Patientengruppen ($p=0,665$ und $p=0,605$)

3.3.2 Offenheitsraten im Verlauf

Eine Reintervention in der behandelten Läsion (TLR) im Follow Up Intervall nach 12 Monaten wurde auf Grund von In-Stent-Restenosen in der Supera-Gruppe bei drei Patienten durchgeführt. (TLR=10,0%). In der Life-Gruppe traten In-Stent-Restenosen in fünf Fällen auf. Die In-Stent-Restenosen wurden bei drei Patienten der Life-Gruppe durch Revaskularisationseingriffe nach 12 Monaten behoben (TLR=11,53%). In zwei Fällen bestand zum Zeitpunkt des 24 Monate Follow Up weiterhin eine In-Stent-Restenose. Es besteht kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die TLR ($p=0,427$)

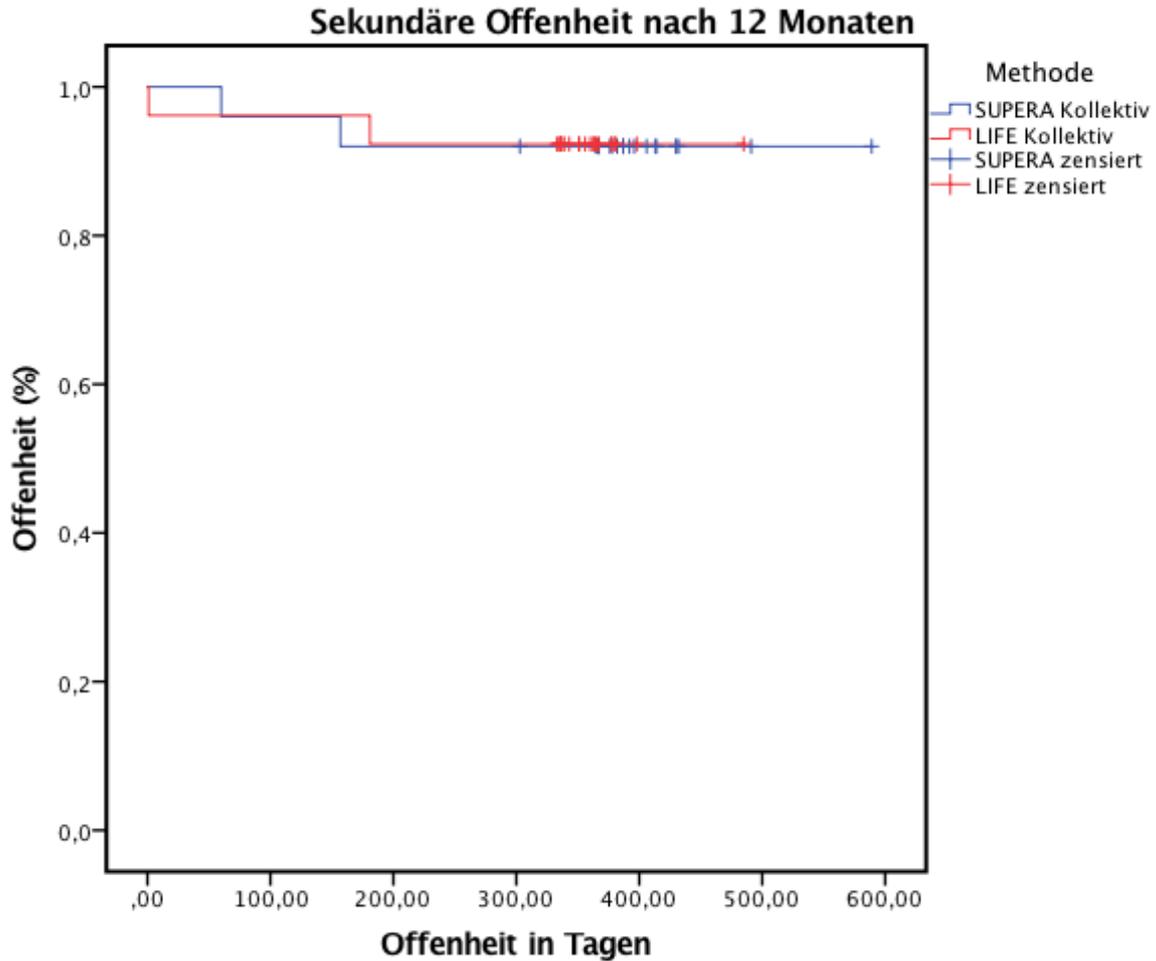
Sowohl die primäre als auch die sekundäre Offenheitsrate in den untersuchten Gruppen war zu den Kontrollterminen vergleichbar. Im Follow Up nach 6 Monaten zeigte sich eine bessere primäre Offenheitsrate der Life-Gruppe ($n=26$) mit 96,2% (KI:182-213) gegenüber der Supera-Gruppe ($n=25$) mit 90,0% (KI: 255-332). Es besteht kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die primären Offenheitsraten nach 6 Monaten in den Gruppen ($p=0,677$). Die sekundäre Offenheitsrate nach 6 Monaten ergab die gleichen Werte.



Numbers at risk				
Gruppe	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate
Supera-Gruppe	24	23	21	18
Life-Gruppe	25	24	22	20

Abb.12 Primäre Offenheit nach 12 Monaten, Supera-Gruppe (n=25): 80,0% (KI: 357-477), Life-Gruppe (n=26): 80,8% (KI: 262-472), es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,199)

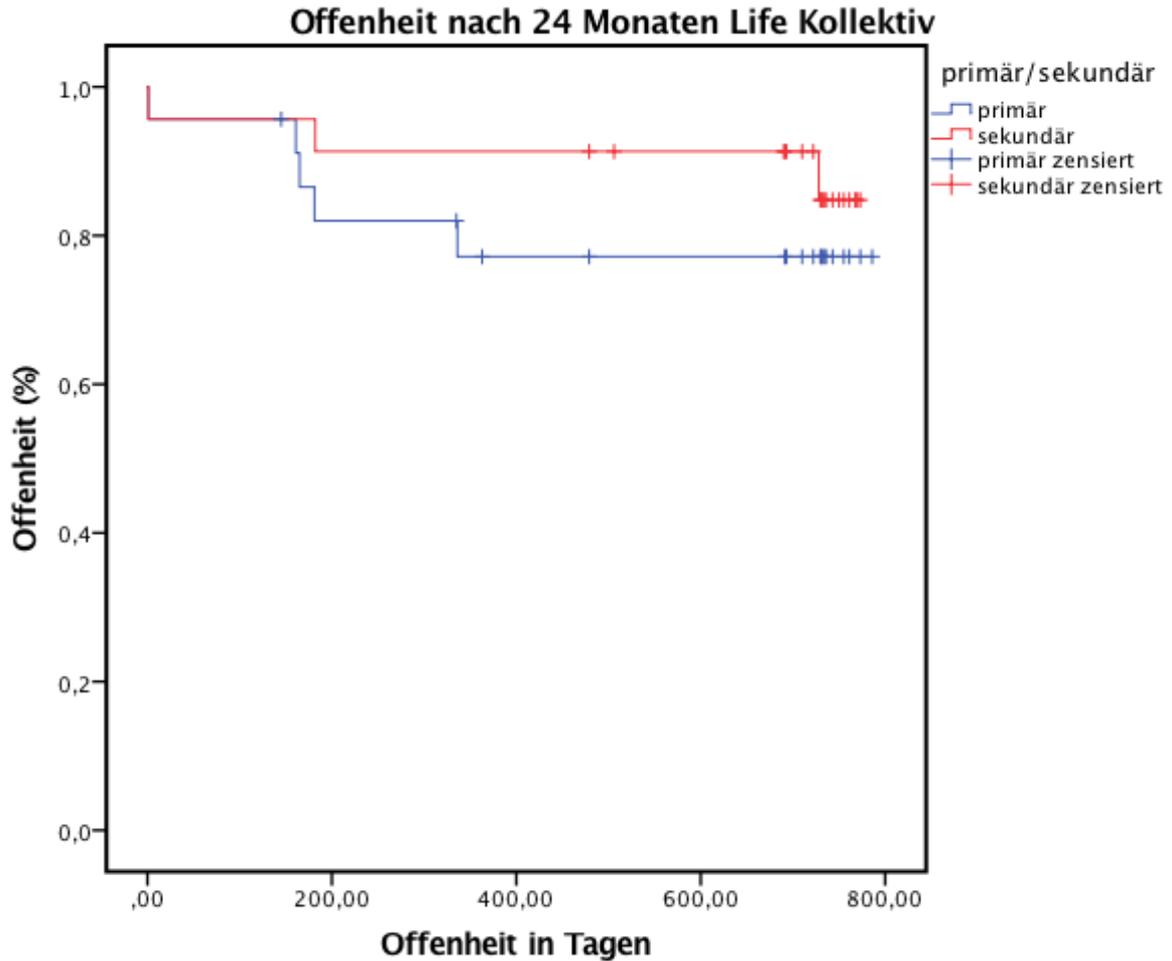
Nach 12 Monaten betrug die primäre Offenheitsrate in der Life-Gruppe (n=26) 80,8% (KI:262-472) und ähnelte damit dem Wert der Supera-Gruppe (n=25): 80,0% (KI:357-477). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,199).



Numbers at risk				
Gruppe	1 Monat	3 Monate	6 Monate	12 Monate
Supera-Gruppe	24	23	22	20
Life-Gruppe	25	25	24	23

Abb.13 Sekundäre Offenheit nach 12 Monaten. Supera-Gruppe (n=25): 92,0% (KI:499-602), Life-Gruppe (n=26): 92,3% (KI: 413-496)

Nach 12 Monaten waren auch die sekundären Offenheitsraten in den ausgewerteten Gruppen vergleichbar. Die Life-Gruppe (n=26) zeigte einen Wert von 92,3% (KI:413-496). In der Supera-Gruppe (n=25) konnte eine sekundäre Offenheitsrate von 92,0% (KI:499-602) dokumentiert werden.



Numbers at risk				
Gruppe	1 Monat	6 Monate	12 Monate	24 Monate
Primär Offen	22	19	18	12
Sekundär Offen	22	21	20	16

Abb.14 Primäre und Sekundäre Offenheit in der Life-Gruppe (n=23) nach 24 Monaten. Primäre Offenheitsrate: 78,3% (KI: 536-755). Sekundäre Offenheitsrate: 78,0% (KI: 631-790)

Die in der Life-Gruppe bei 23 Patienten ermittelte primäre Offenheitsrate nach 24 Monaten betrug 78,3% (KI: 536-755). Die sekundäre Offenheitsrate nach 24 Monaten wurde mit 87,0% (KI:631-790) bestimmt.

4. Diskussion

4.1 Studienlage zur Versorgung femoropoplitealer Läsionen

Der perkutane revaskularisierende Gefäßeingriff, in Form der PTA, wurde erstmals 1964 von Dotter und Judkins beschrieben [27]. Die heutige Form der PTA mittels doppelumigen Ballonkathetern geht auf die entscheidende Entdeckung von Grünitz et al. zurück. Ihre Publikation der erstmaligen Erprobung einer Ballondilatation unter Verwendung eines doppelumigen Katheters an Koronararterien erschien im Jahr 1977. Dies legte unter anderem den Grundstein für die heutige interventionelle Therapie der PAVK. Mit Hilfe der Seldinger-Technik werden durch einen Ballonkatheter Gefäßverschlüsse und Stenosen aufgedehnt. Durch diese rekanalisierende Maßnahme soll ein besserer Blutfluss und eine Verringerung der klinischen Beschwerden erzielt werden. Diese etablierte Methode weist bei geringer Komplikationsrate während des Eingriffs und niedriger Mortalität bei kurzen AFS Läsionen initial gute Ergebnisse vor. Unbefriedigend hingegen sind die langfristigen Offenheitsraten bei mittel- und langstreckigen femoropoplitealen Läsionen und das häufige Auftreten von Restenosen [50][71][73]. Das Ergebnis der Ballondilatation ist neben der Morphologie der Läsion auch von dem Zustand der Unterschenkelgefäße und den Komorbiditäten des Patienten abhängig. Eine geringe Anzahl offener Unterschenkelgefäße mit einem schlechteren Ausstrom sowie Diabetes mellitus reduzieren die Offenheitsraten der femoropoplitealen Achse und zeigen ein schlechteres klinisches Outcome [6][23].

Die alleinige PTA erzielt bei Stenosen bessere Ergebnisse bezüglich der Offenheitsrate als bei Verschlüssen, die Offenheit wird dabei meist definiert als ein Ausbleiben von Restenosen und Revaskularisierungseingriffen an den behandelten Gefäßabschnitten zu festgelegten Nachkontrollterminen. Als Beurteilungsverfahren der Wahl wird hierzu die FKDS-Untersuchung mit einer ABI-Bestimmung herangezogen. In einer Metaanalyse von Muradin et al. (2001) betrug die primäre Offenheitsrate nach 12 Monaten für Stenosen 77% und für Okklusionen 65%. Die 3-Jahres-Offenheitsraten nach alleiniger PTA lagen bei 61% für Stenosen und 48% für Okklusionen. Es wurden 19 Studien in die Untersuchung miteinbezogen. Abgesehen von einer Studie, die ausschließlich Patienten mit Läsionslängen >100mm untersuchte, war das Einschlusskriterium in den verbleibenden 18 Studien eine Läsionslänge von <100mm [70][73]. Ursächlich für die unbefriedigenden Langzeitergebnisse sind unter anderem die anatomischen Bedingungen der Femoralarterie. Die AFS und die APOP unterliegen einem hohen peripheren Widerstand mit starker mechanischer

Beanspruchung. Durch Beugebewegung, Muskelkompression und Torsion bieten sie komplizierte hämodynamische Bedingungen [49].

Um die Problematik der Restenose anzugehen, wurden die Metallstents (BMS: Bare Metal Stents) zur verbesserten Öffnung des Gefäßlumens entwickelt. 1987 wurde der erste selbstexpandierende Palmaz-Stent® (Cordis, Miami, FL, USA) implantiert [83]. Im Jahr 1998 folgte die Einführung des selbstexpandierenden Wallstent® (Boston Scientific, Natwick, MD, USA), welcher von der Schweizer Firma Schneider entwickelt wurde. Der Einsatz dieser Edelstahlstents erwies sich in den folgenden Jahren in mehreren Studien als nicht zufriedenstellend. Es konnten keine höheren Offenheitsraten im Vergleich zur alleinigen PTA verzeichnet werden [17][36][91]. Gray et al. (2004) beschrieben in ihrer Untersuchung, dass bei einer mittleren Läsionslänge von 165mm die sekundäre Implantation eines Palmaz-Stent® 1-Jahres-Offenheitsraten von 22% aufwies [37]. Der Wallstent® zeigte in einer Studie von Sabeti et al. (2006) nur etwas bessere Ergebnisse, bei 1-Jahres-Offenheitsraten von 55%. In derselben Studie konnte allerdings auch die Überlegenheit des Materials Nitinol gegenüber anderen Metallstents gezeigt werden. Selbstexpandierende Stents mit dieser Legierung erreichten 1-Jahres-Offenheitsraten von 75%. Nitinol ist eine Mischung aus Nickel und Titan. Der Vorteil dieser Legierung liegt in seiner guten Stabilität und Elastizität. Nitinol-Stents passen sich in ihrer Ausdehnung den mechanischen Belastungen an und haben aufgrund dieser Eigenschaften einen hohen Stellenwert in der Behandlung femoropoplitealer Läsionen erlangt [46]. Die TASC-2 Empfehlung spricht sich für eine Stentimplantation als Bail Out Maßnahme bei flusslimitierenden Gefäßdissektionen, akutem elastischem Recoil und Restenosen aus [73].

Sowohl die konventionelle PTA als auch die Kombination mit einem Stent, erzielten in der Behandlung der PAVK initial gute Ergebnisse. Allerdings konnten bezüglich der Langzeitoffenheitsrate Unterschiede beobachtet werden. Der Vienna Absolut Studie von Schillinger et al. (2006) zufolge erfordern komplexe Läsionen nach TASC auch ohne Dissektion oder Recoil eine Stentimplantation. In ihrer Studie wurde die primäre Implantation von selbstexpandierenden Nitinol-Stents in die AFS mit der optionalen Stentplatzierung nach PTA verglichen. Nach einem Jahr konnte eine Offenheitsrate von 63% bei primärer Stentimplantation beobachtet werden (mittlere Läsionslänge: 132±71mm). Die sekundäre Stentimplantation zeigte hingegen 1-Jahres-Offenheitsraten von 37% (mittlere Läsionslänge

127±55mm, p=0,01). Patienten die primär mit einem Stent versorgt wurden, wiesen zudem bessere Ergebnisse hinsichtlich der Gehstrecke auf [79].

Der langfristige Erfolg der interventionellen Therapie ist allerdings auch von der Ausdehnung der Läsion abhängig. Die Offenheitsrate der Gefäße nach einer endovaskulären Therapie der PAVK variiert mit der Morphologie und Länge der zu behandelnden Läsion. In einer retrospektiven Untersuchung von Surowiec et al. (2005) zeigte sich, dass komplexe Läsionen vom Typ C und D nach TASC eine höhere Anzahl an Restenosen nach Stentimplantation aufwiesen, als solche vom Typ A oder B [85]. Dass die Offenheitsrate nach Stentimplantation mit der Läsionslänge korreliert, zeigen auch Ergebnisse der DURABILITY-1 (2009) und DURABILITY-200 Studie (2015). Vergleicht man die Ergebnisse der beiden Untersuchungen zeigten mittlere Läsionslängen von 96mm bei einer Versorgung mit Nitinol-Stents 1-Jahres-Offenheitsraten von 72,2%. TASC C und D Läsionen mit einer mittleren Länge von 242mm wiesen niedrigere Offenheitsraten von 64,8% auf. Die primäre Offenheit wurde hierbei definiert als Ausbleiben von TLR oder Restenosen (PSV-Wert <2,4 in der Kontroll-FKDS) [12][14]. Davaine et al. (2012) kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. Die primäre Versorgung von TASC C und D Läsionen (mittlere Länge 220mm) mit Nitinol-Stents erbrachte in ihrer Studie nach 12 Monaten primäre Offenheitsraten von 66% [20]. Krankenberg et al. (2007) konnten bei ihrem Vergleich von Ballonangioplastie und Stentimplantation bei kürzeren Läsionen mit einer maximalen Länge von 100mm jedoch keinen Vorteil der primären Stentimplantation erkennen. Die Restenoserate betrug nach 12 Monaten 38,6% bei alleiniger PTA-Versorgung und 31,7% bei Stentimplantation (p=0,377) [50]. In einer Metaanalyse von Muradin et al. (2001) sprachen sich die Autoren für eine Implantation von selbstexpandierenden Stents bei komplexen und längeren Läsionen aus, sehen jedoch keine Überlegenheit gegenüber der PTA bei kurzstreckigen Läsionen [70].

Mit dem Einsatz von Stents konnte der Problematik von Recoils nach Ballonangioplastie entgegengewirkt werden. Die Intimahyperplasie stellt jedoch besonders bei komplexen Läsionen weiterhin einen limitierenden Faktor hinsichtlich des Langzeiterfolgs dar. Durch den Kontakt mit Fremdmaterial und die beim Eingriff entstehende Gefäßverletzung wird die Proliferation der glatten Muskelzellen der Tunica media stimuliert. Es kommt zu einer Migration dieser Zellen in die Intima, einem vermehrten Einbau von extrazellulärer Matrix und schließlich zur Bildung einer Neointima. Diese Entwicklung kann im Verlauf zu einer In-Stent-Restenose führen [42][54]. Als weitere Ursache einer In-Stent-Restenose wird die durch

Materialermüdung entstehende Stentfraktur angesehen. Ob es zu solch einem Vorfall kommt, scheint von der Art des Stents, der versorgten Läsionslänge, der Mobilität des Segments sowie von der Anzahl der verwendeten Stents und Überlappungszonen abhängig zu sein [80]. Mit neuen Entwicklungen der Stenthersteller konnte in aktuellen Studien ein Rückgang dieser Komplikation mit verbessertem technischen Erfolg verzeichnet werden. Larid et al. (2014) konnten in ihrer Untersuchung nach 225 erfolgreichen Implantationen von selbstexpandierenden Nitinol-Stents eine 1-Jahres-Offenheitsrate von 72,6% und keine Stentfraktur in der Gruppe feststellen [55]. Der Supera-Stent der Firma Abbot (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) zeigte bei einer mittleren Läsionslänge von 143mm eine Offenheitsrate von 85,8% und ebenfalls ein Ausbleiben von Stentfrakturen [34].

Trotz der Innovationen bleibt die Intimahyperplasie als Ursache von In-Stent-Restenosen, besonders bei komplexen Läsionen, eine wesentliche Herausforderung der endovaskulären Therapie. Die Suche nach effektiven Substanzen zur Unterdrückung dieser Komplikation führte zur Entwicklung von Stentprothesen (Stentgrafts) und arzneimittelfreisetzenden Stents und Ballons. Stentgrafts sind mit einer Membran aus Kunststoff ummantelte Metallstents. Selbstexpandierende Stentgrafts mit einer Polytetrafluoroethylen-Beschichtung (PTFE) zeigten mit und ohne zusätzliche Heparinbeschichtung kurzfristig zufriedenstellende Ergebnisse bei komplexen femoropoplitealen Läsionen. In einer Studie von Geraghty et al. (2013) konnte im Langzeit Follow Up kein Vorteil durch die Implantation von Stentgrafts mit einer Heparin-Beschichtung gegenüber der BMS Implantation beobachtet werden. Bei einer mittleren Läsionslänge von 18 ± 8 cm betrug die 3-Jahres-Offenheitsrate nach BMS-Implantation 25,9% und nach Implantation eines Heparin-beschichteten Stentgrafts 24,2% ($p=0,392$) [35][52]. Eine weitere randomisierte Studie mit 141 Patienten von Lammers et al. (2015) kam zu anderen Ergebnissen. Bei einer mittleren Läsionslänge von 190 ± 63 mm zeigte die Implantation von Heparin-beschichteten Stentgrafts eine signifikant höhere primäre Offenheitsrate als die BMS-Implantation bei einer mittleren Läsionslänge von 173 ± 66 mm (69,4% vs. 40,0%, $p=0,004$). Es konnte ein Vorteil von Stentgrafts mit Heparinbindung gegenüber BMS hinsichtlich der Offenheitsrate in der Behandlung von komplexen Läsionen dokumentiert werden. Ein Vorteil durch die Beschichtung in Bezug auf die Freiheit von TLR konnte jedoch nicht ermittelt werden (TLR: 79,4% vs. 73,0%, $p=0,37$) [53].

Durch den Einsatz von medikamentenfreisetzenden Stents im koronaren Versorgungsgebiet konnten Erfolge hinsichtlich des reduzierten Auftretens von In-Stent-Restenosen erzielt

werden. Die lokale Applikation antiproliferativer Substanzen in hoher Wirkstoffkonzentration konnte der Entstehung der Intimahyperplasie erfolgreich entgegenwirken. Dieses vielversprechende Verfahren sollte auch auf die Anwendung in peripheren Gefäßen übertragen werden. In den Studien SIROCCO I (2005) und II (2006) wurde die lokale Applikation des Immunsuppressivums Sirolimus mittels DES und der Einsatz von Nitinol-Stents in femoropoplitealen Arterien erstmals miteinander verglichen. Mit einer höheren Anzahl an Stentbrüchen und keinem signifikantem Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf die Restenoserate erbrachte der Wirkstoff Sirolimus am Ende nicht den erhofften Effekt [28][29]. Die Stentbeschichtung mit dem Chemotherapeutikum Paclitaxel (Taxol®, PTX) hingegen lieferte sowohl im Tiermodell als auch bei der Erprobung an humanen Koronararterien vielversprechende Resultate [5][38].

Eine mögliche Alternative zur Stentimplantation und PTA stellt die Verwendung von medikamentenfreisetzenden Ballonkathetern dar. Die Dilatation führt bei kurzer Kontaktzeit des Wirkstoffs mit der Gefäßwand zu einer homogenen Verteilung des Medikaments. Erstmals wurden Paclitaxel-beschichtete Ballonkatheter im Rahmen der THUNDE Studie (2008) im femoropoplitealen Segment erprobt. 157 Patienten erhielten entweder eine Standard-PTA oder eine Behandlung mit Paclitaxel-freisetzenden Ballons. Bei einer mittleren Läsionslänge von 75mm konnten im Vergleich zur regulären PTA geringere Restenoseraten in der DEB-Gruppe verzeichnet werden (17% vs. 44%, $p=0,01$) [87]. Der Einsatz von DEBs stellt gegenüber der PTA eine erfolgversprechende Methode zur Reduktion von Restenosen dar, konnte aber in bisherigen Studien hauptsächlich bei kurzen Läsionen überzeugen [56][92]. Eine aktuellere Studie von Micari et al. (2016) beschäftigte sich mit der Frage, ob DEBs auch einen Vorteil bei der Behandlung von TASC C und D Läsionen verschaffen. 105 Patienten erhielten in der Studie eine Behandlung mit Paclitaxel-beschichteten Ballons. Die mittlere Läsionslänge betrug 251mm. 10,9% der Patienten erhielten einen zusätzlichen BMS als Bail Out Maßnahme. Nach 12 Monaten konnten Offenheitsraten von 83% erzielt werden. Außerdem wurde eine signifikante klinische Besserung, im Sinne einer verlängerten Gehstrecke und einer Verbesserung bezüglich der Rutherfordkategorie in der Patientengruppe dokumentiert. Nach 2 Jahren betrug die Offenheitsrate 70,4% [65][66].

Die erste veröffentlichte Studie, die eine Kombinationsstrategie aus Paclitaxel-beschichtetem DEB und BMS untersuchte, war die 2013 veröffentlichte DEBATE-SFA Studie. Lilstro et al. verglichen die Kombinationsstrategie aus Prädilatation mittels DEB und anschließender BMS

Implantation mit dem etablierten Verfahren aus konventioneller PTA gefolgt von BMS. In der randomisierten Studie erhielten, wie in der vorliegenden Arbeit, alle 104 Patienten im Vorfeld ein PTA und im Anschluss eine Behandlung mit den jeweiligen Devices. Die mittleren Läsionslängen betragen $94\pm 60\text{mm}$ (DEB-PTA+BMS) und $96\pm 69\text{mm}$ (konventionelle PTA+BMS). Die Reinterventionshäufigkeit nach 12 Monaten war mit 9 Fällen (17%) in der DEB-PTA+BMS Gruppe deutlich niedriger als in der konventionelle PTA+BMS Gruppe mit 25 Fällen (47%) ($p=0,008$). Die Studie zeigte einen Vorteil des Einsatzes von DEB gegenüber der konventionellen PTA, jedoch bei relativ kurzen mittleren Läsionslängen und einem geringen Nachweis von Kalzifikationen (60-65%) [63].

Durch den ausbleibenden Einsatz von Fremdmaterial bietet der DEB Vorteile hinsichtlich der mit Stentimplantationen assoziierten Risiken. Dennoch kann wie bei der klassischen PTA das Auftreten eines elastischen Recoils, einer flusslimitierenden Dissektion oder einer Residualstenose eine sekundäre Stentimplantation notwendig machen. Aufgrund der komplexen Pathophysiologie des arteriosklerotisch erkrankten femoropoplitealen Segments, mit teils stark kalzifizierten Läsionen, ist die DEB Behandlung allein häufig nicht ausreichend. Oftmals ist eine sekundäre Stentimplantation notwendig. Die Frage, warum dann nicht direkt mit einem beschichteten Stent behandelt wird, führte zu der Entwicklung der ersten Paclitaxel-beschichteten Stents.

In einer Studie von Dake et al. (2011) wurde die Wirksamkeit des Paclitaxel-freisetzenden Zilver-PTX Nitinol-Stents (Cook Medical, Bloomington, IN, USA) mit einer primären Ballonangioplastie oder PTA mit sekundärer Stentimplantation bei femoropoplitealen Läsionen verglichen. Nach 12 Monaten konnte sowohl ein Vorteil bezüglich der klinischen Symptome als auch der Offenheitsrate durch die primäre DES-Implantation nachgewiesen werden. Die primäre Implantation eines Paclitaxel-freisetzenden Stents zeigte eine 1-Jahres-Offenheitsrate von 83,1%. Die initiale PTA erzielte hingegen eine Offenheitsrate von 32,8% ($p<0,01$) [19]. Im Vergleich mit der alleinigen PTA zeigte die DES-Gruppe in der Zilver-PTX Studie nach 2 Jahren höhere Offenheitsraten (74,8% vs. 26,5%, $p<0,01$). Patienten die einen Stent als Bail Out Maßnahme erhielten wurden randomisiert und erhielten entweder einen DES oder einen unbeschichteten Stent. Dabei war die DES-Gruppe mit 83,4% Offenheitsrate der Gruppe ohne Beschichtung mit 64,1% überlegen ($p<0,01$) [53]. Auch für die Untergruppe der Patienten mit TASC C und D Läsionen konnten zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden. Bei einer mittleren Läsionslänge von 226mm wurde eine 1-Jahres-Offenheitsrate von

77,6% verzeichnet [13]. Leopardi et al. (2014) veröffentlichten vergleichbare Ergebnisse bei der Behandlung von TASC C und D Läsionen mit dem Silber-PTX Stent. Die 1-Jahres-Offenheitsrate nach Implantation betrug bei einer mittleren Läsionslänge von 131mm 87,7% [60]. Trotz der Erfolge hinsichtlich der Offenheitsrate sind die Nachteile einer Stentimplantation zu berücksichtigen. Das Risiko von Stentfrakturen, Stentthrombosen und Entzündungsreaktionen im Gefäß ist weiterhin gegeben. Eine verlangsamte Reendothelialisierung und eine ungleichmäßige Wirkstoffverteilung aufgrund der Stentstreben sind kritisch zu betrachten [44][67].

Aus bisher Dargestelltem ergibt sich, dass die alleinige Anwendung von DES oder DEB bei einigen Läsionen des femoropoplitealen Segments nicht die optimale Lösung zu sein scheint. DEBs sind besonders bei stark kalzifizierten Läsionen oftmals nicht ausreichend. Durch die Verwendung von DEBs können zwar die thrombogen und inflammatorisch wirkenden Beschichtungspolymere der Stents eingespart sowie die bei der DES-Implantation erforderliche postinterventionelle Therapie mit Plättchenaggregationshemmern verkürzt werden, jedoch konnten noch keine befriedigenden Ergebnisse bei komplexen Läsionen erzielt werden [41][84].

Die DES bieten die Möglichkeit der mechanischen Unterstützung. Bei längeren Läsionen wird jedoch die gesamte Läsion mit Stents behandelt, also auch Bereiche, in welchen es möglicherweise nicht unbedingt erforderlich wäre. Dieses Vorgehen widerspricht einem gängigen Ansatz, das Ausmaß der Stentimplantationen und des zurückbleibenden Fremdmaterials soweit es geht zu minimieren („leave nothing behind“). Das Zurückbleiben eines DES kann im Falle einer später notwendigen Reintervention zum Nachteil werden, indem er eventuell benötigte Bypasslandezonen unzugänglich macht [61]. Die Erprobung neuer endovaskulärer Therapieansätze erscheint vor diesem Hintergrund ein sinnvoller Ansatz. Besonders bei Läsionen, die mechanische Unterstützung nur an einigen Stellen benötigen, könnte die Implantation eines BMS an den besagten Stellen in Kombination mit der antiproliferativen Wirkung eines DEB in der gesamten Läsion eine sinnvolle Strategie zu sein.

4.2 Ergebnisse im Kontext anderer Studien

Die wenigen bis heute veröffentlichten Untersuchungen zu Kombinationsstrategien von BMS+DEB beschränken sich größtenteils auf die Therapie von kurzen bis mittellangen Läsionen des femoropoplitealen Segments und die Ergebnisse wurden lediglich für kurz- und mittelfristige Zeiträume erfasst. Eine dieser Untersuchungen ist die im Jahr 2017 veröffentlichte RAPID Studie. De Boer et al. verglichen die Offenheitsraten nach Prädilatation mittels DEB (Legflow, Cardionovum GmbH, Bonn, Germany) in Kombination mit einem Supera-Stent und einer alleinigen Implantation des Supera-Stents. Wie in der vorliegenden Arbeit wurde die Offenheit als Ausbleiben einer duplexsonographisch sichtbaren Restenose zum Kontrollzeitpunkt festgelegt. Es wurden 160 Patienten mit Läsionen zwischen 50 und 150mm Länge untersucht. Bezogen auf die primäre Offenheit nach 12 Monaten zeigten die Daten, dass die Kombination aus DEB und Supera-Stent mit 74,7% bessere Ergebnisse erzielte, als die alleinige Stentimplantation mit 62% ($p=0,273$) und eine geringere Anzahl an TLR aufwies. Bezüglich der ABI Entwicklung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Gruppen. Nach 12 Monaten zeigte das Kombinationsverfahren eine ABI-Steigerung von $0,60\pm 0,21$ auf $0,82\pm 0,19$ und die alleinige Stentimplantation einen Anstieg von $0,61\pm 0,91$ auf $0,87\pm 0,20$ ($p=0,248$). In der hier vorliegenden Untersuchung konnte eine deutlichere Verbesserung des ABI dokumentiert werden. Dabei schnitt die Supera-Gruppe mit einem durchschnittlichen ABI Anstieg von $0,38\pm 0,16$ leicht besser ab als die Life-Gruppe mit einem Anstieg von $0,34\pm 0,21$ nach 12 Monaten. Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den ABI Anstieg konnte auch in der vorliegenden Arbeit nicht nachgewiesen werden ($p=0,605$). In den beiden hier untersuchten Gruppen konnte jedoch ein signifikanter Anstieg des ABI im Vergleich zum Ausgangswert erzielt werden ($p<0,001$). Anders als in der vorliegenden Untersuchung wurde in der RAPID Studie der DEB nicht zur Postdilatation nach Stentimplantation sondern zur Prädilatation vor der Stentimplantation verwendet [9]. Das durchschnittliche Patientenalter von 67 Jahren und die Verteilung des Geschlechts (120 Männer von 160 Patienten) waren vergleichbar mit den Daten dieser Arbeit. Aus der RAPID Studie lässt sich möglicherweise ein Vorteil durch die Verwendung eines DEB in Kombination mit einem Stent gegenüber der alleinigen Stentimplantation ableiten. Allerdings zeigte die Studie im Vergleich zu der Supera-Gruppe dieser Arbeit bei kürzerer Läsionslänge schlechtere Offenheitsraten und einen höheren Anteil an Komplikationen. Dies könnte sowohl auf den verwendeten DEB eines anderen Herstellers als auch auf die Strategie der Prädilatation zurückzuführen zu sein.

Eine Studie, welche die Strategie einer Prädilatation mittels Paseo-18 Lux Ballon (DEB) mit anschließender Implantation des Pulsar-18 Stent untersucht, ist die noch nicht beendete multizentrische BIOLUX 4EVER Studie (2017). Erste veröffentlichte Daten aus dem Jahr 2017 zeigen vergleichbare Ergebnisse zu den bisherigen Publikationen zur Kombination aus BMS und DEB. Bei 120 behandelten Läsionen konnte eine durchschnittliche primäre Offenheitsrate von 89,9% nach 12 Monaten erreicht werden. Dabei ähnelte sowohl die Alters- als auch die Geschlechtsverteilung jener der vorliegenden Arbeit. Die etwas höhere primäre Offenheitsrate der BIOLUX 4EVER Studie gegenüber der vorliegenden Arbeit könnte sich durch die geringere durchschnittliche Läsionslänge von 83,3mm und dem geringen Anteil an Verschlüssen im Kollektiv erklären lassen [97].

Die gleiche Vorgehensweise wie in der hier vorliegenden Untersuchung nutzten Mwipatayi et al. (2018) mit der Implantation eines selbstexpandierenden Nitinolstents (Pulsar-18/35 selfexpanding stent, Biotronik AG, Bulach, Switzerland) und der Postdilatation mittels DEB (Paseo-18 Lux, Biotronik AG). Mwipatayi et al. behandelten auf diese Weise TASC C und D Läsionen mit einer mittleren Läsionslänge von 200mm. Das Patientenkollektiv ähnelte mit einem durchschnittlichen Alter von 67 Jahren und einem Männeranteil von 73% dem der vorliegenden Untersuchung. Mit einer primären Offenheitsrate von 94% nach 12 Monaten und 88% nach 24 Monaten, sowie einer sekundären Offenheitsrate von 100% nach 12 und 96% nach 24 Monaten, konnten Mwipatayi et al. vergleichbar hohe Offenheitsraten wie in der vorliegenden Arbeit erreichen. Trotz der Verwendung von Materialien anderer Hersteller wurden in dieser Untersuchung, wie auch in der vorliegenden Arbeit, bessere Offenheitsraten nach 12 Monaten erzielt als in den bisher veröffentlichten Studien bei denen ein DEB verwendet wurde. Dies wiederum unterstützt die These, dass die Postdilatation nach Stentimplantation der Prädilatation überlegen sein könnte. Ebenfalls zu erwähnen ist die Verbesserung des ABI und die klinische Verbesserung in der Studie von Mwipatayi et al. Bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 0,39 konnte im 24 Monate-Follow Up ein mittlerer ABI von 1,06 ermittelt werden (ABI-Anstieg von 0,67). Bei etwa zwei Drittel der behandelten Patienten wurde im Vorfeld eine Klinik im Stadium 2 oder 3 nach Rutherford dokumentiert, nach 24 Monaten war bei 86% eine Verbesserung der Klinik zur Rutherfordkategorie 0 oder 1 erzielt worden. Als Limitation dieser Studie muss das kleine Patientenkollektiv von 44 Patienten genannt werden [72].

Eine weitere bisher noch nicht gänzlich veröffentlichte Studie, welche den Nutzen der Kombinationstherapie bestätigen könnte, ist die FREEWAY Studie von Tacke et al. (2016). Diese multizentrisch, randomisiert, prospektive Studie vergleicht die Postdilatation eines BMS mittels DEB (Freeway 014, Eurocor Tech GmbH, Bonn, Germany) mit der Postdilatation durch konventionelle PTA. Die bis zum jetzigen Zeitpunkt veröffentlichten Ergebnisse zeigen eine Überlegenheit der DET gegenüber der konventionellen PTA auch bei Postdilatation nach BMS-Implantation. Die verglichenen Patientenkollektive wiesen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Vorerkrankungen der Patienten, der Klinik oder der Läsionsmorphologie auf. Behandelt wurden TASC A und B Läsionen, die eine Klinik nach Rutherford 2-5 verursachten und eine mittlere Läsionslänge von 82 ± 37 mm in der DEB behandelten Gruppe und 83 ± 43 mm in der PTA-Gruppe vorwiesen. Erste veröffentlichte Ergebnisse zeigten einen Vorteil in der Nutzung von DEB gegenüber einfacher PTA zur Postdilatation. Die primäre Offenheitsrate in der DEB-Gruppe war nach 6 Monaten mit 89,4% signifikant höher als in der PTA-Gruppe mit 72,7% ($p=0,008$). Ebenfalls zu erwähnen ist der Unterschied hinsichtlich der Klinik der Patienten im Follow Up nach 12 Monaten. 94% der mit DEB-Postdilatation behandelten Patienten zeigten eine Verbesserung um mindestens eine Kategorie nach Rutherford, wohingegen die mit PTA postdilatierten Patienten nur in 74,2% der Fälle diese Steigerung erzielten ($p=0,003$). In der Studie wurde lediglich die Behandlung von TASC A und B Läsionen untersucht. Trotz weniger komplexer Läsionen unterstützt die Studie die These, dass die Postdilatation mittels DEB vielversprechende primäre Offenheitsraten bei femoropoplitealen Läsionen erreichen kann. Da in dem Studienprotokoll nicht der Einsatz eines bestimmten Nitinol-Stents vorgegeben war, scheint die Effektivität der Postdilationsstrategie auch nicht von der Dicke der Stentstreben, welche durch das Paclitaxel überwunden werden müssen, abzuhängen [96]. Zu dieser Schlussfolgerung kann man auch nach Betrachtung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kommen, da trotz unterschiedlicher BMS die Offenheitsraten der Gruppen nach 6 und 12 Monaten nur minimal voneinander abweichen. Gleichermäßen lässt sich daraus interpretieren, dass unabhängig von der Beschaffenheit des implantierten BMS die Kombinationstherapie hinsichtlich der Offenheitsraten akzeptable Resultate erzielt.

Die Publikationen zur Kombinationsstrategie zeigen einen Vorteil gegenüber alleiniger DEB Anwendung oder DES-Implantation bei komplexen TASC C und D Läsionen. In der multizentrischen MAJESTIC Studie zur Anwendung des ELUVIA-DES (Boston Scientific, Miami, FL, USA) in Läsionen des femoropoplitealen Segments konnte nach 12 Monaten eine

primäre Offenheitsrate von 96,4% dokumentiert werden. Nach 24 Monaten betrug die Offenheitsrate 83,5%, wobei die mittlere Läsionslänge in der Studie bei 71 ± 28 mm lag [69]. DES-Implantationen erreichen zwar gute Ergebnisse bei kürzeren Läsionen, wie auch in der Studie von Leopardi et al. ersichtlich, sind jedoch bei TASC C und D Läsionen der hier untersuchten Strategie hinsichtlich der 1 Jahres Offenheitsraten unterlegen [13][60].

Der Verzicht auf eine Stentimplantation und eine alternative alleinige DEB Behandlung bei komplexen Läsionen konnte ebenfalls keine vergleichbar guten Ergebnisse hervorbringen. Die Untersuchung von Micari et al. zeigte zwar zufriedenstellende Offenheitsraten von 83% bei den behandelten TASC C und D Läsionen, musste aber in 10% der Fälle einen BMS als Bail Out Verfahren implantieren. Diese Patienten wurden ebenfalls in die Statistik aufgenommen und entsprechen im Vorgehen der Strategie der Prädilatation, welche in aktuellen Studien bessere Ergebnisse hervorbrachte [9]. Ebenfalls kritisch zu betrachten ist der mangelnde mechanische Support bei alleiniger DEB Verwendung, der besonders bei komplexen TASC C und D Läsionen oftmals notwendig erscheint [66][70].

Die technische Erfolgsrate betrug in dieser Arbeit 100 % in beiden untersuchten Gruppen. Dabei wurde der technische Erfolg, sowohl in dieser Arbeit als auch in den hier verglichenen Studien, definiert als eine <30%ige Residualstenose im Abschluss-Angiogramm. Die Durchleuchtungszeit in den beiden Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied. Klinischen Studien zu Folge liegt die technische Erfolgsrate nach PTA im femoropoplitealen Segment bei über 95% [73]. Krankenberg et al. (2007) konnten einen deutlichen Vorteil von BMS gegenüber PTA in Bezug auf den technischen Erfolg feststellen. In ihrer Untersuchung betrug die technische Erfolgsrate der BMS Implantation 95%, die der PTA hingegen nur 79%. Die Kombinationstherapie konnte in der vorliegenden Arbeit höhere technische Erfolgsraten erzielen. Tepe et al. (2008) erzielten in der THUNDER Studie mit der Anwendung eines Lutonix DEB ebenfalls eine technische Erfolgsrate von 100%. In dieser Untersuchung konnte kein Unterschied bezüglich des Auftretens von periprozeduralen Komplikationen zwischen dem Paclitaxel-beschichteten DEB und den unbeschichteten Ballonkathetern beobachtet werden [87].

Die Komplikationsraten in der vorliegenden Arbeit lagen mit jeweils einer interventionsassoziierten Komplikation pro Gruppe, bei 3,84% (Life-Gruppe) und 3,33% (Supera-Gruppe). In der Literatur finden sich Komplikationsraten für Stentimplantationen von

bis zu 13%, für PTA von bis zu 30,2% [14]. Mwipatayi et al. (2018) verzeichneten in ihrer Studie zur Postdilatation mittels DEB (Passeo-18 Lux, Biotronik AG) eine Komplikationsrate von 10%. Dies könnte sowohl an der Expertise vor Ort aber auch an dem verwendeten DEB eines anderen Herstellers gelegen haben. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die periprozedurale Komplikationsrate der vorliegenden Arbeit in Bezug auf andere Publikationen vergleichsweise niedrig ausfällt [14][51][76].

Eine Verbesserung des Rutherfordstadiums um mindestens eine Kategorie, ausgehend vom präinterventionellen Zustand wurde als klinische Erfolg gewertet, sowie ein Anstieg des ABI um mindestens 0,10 als hämodynamischer Erfolg. Die klinische Erfolgsrate in der vorliegenden Untersuchung betrug nach 12 Monaten in beiden Gruppen 100%, da sich alle Patienten um mindestens eine Kategorie nach Rutherford verbesserten. Diese Veränderung korreliert mit einer Verbesserung der Hämodynamik, welche sich im Anstieg des ABI im Follow Up widerspiegelt. In der Life-Gruppe zeigte sich eine Zunahme von $0,57 \pm 1,7$ präinterventionell auf $0,89 \pm 0,17$ postinterventionell. In der Supera-Gruppe konnte eine Verbesserung von $0,52 \pm 0,13$ präinterventionell auf einen postinterventionellen Wert von $0,90 \pm 0,14$ beobachtet werden. Eine solche Korrelation muss aber nicht immer gegeben sein. Es ist bekannt, dass anatomische Offenheit nicht immer mit einer klinischen und hämodynamischen Verbesserung einhergeht. Das Fortschreiten der stenosierenden Prozesse in den Kollateralen und zuführenden Gefäßen spielt für die Klinik eine entscheidende Rolle [21].

Ein weiterer erfasster Parameter nach Intervention war das Ausbleiben von TLR in den Gruppen. Die TLR betrug in der vorliegenden Arbeit nach 12 Monaten 6,6% in der Supera- und 11,5% in der Life-Gruppe. Es bestand bezüglich des Auftretens von TLR kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,887$). Eine vergleichbare Anzahl an TLR nach 12 Monaten zeigte sich nach Anwendung von Drug-eluting-Devices mit Paclitaxel-Beschichtung auch in anderen Publikationen [65][87][92]. Dake et al. (2011) beobachteten ein signifikant geringeres Auftreten von TLR nach Implantation von Zilver® PTX Stents (Cook Medical, Bloomington, IN, USA) gegenüber PTA-Behandlungen (9,5% vs. 17,5%, $p=0,004$) [19]. Zeller et al. (2014) konnten in einer retrospektiven Studie keinen signifikanten Unterschied bezüglich der TLR zwischen DEB und DES bei komplexen Läsionen des femoropoplitealen Segments feststellen. Bei mittleren Läsionslängen von

195,4±83,3mm (DEB-Gruppe) und 195,0±64,5mm (DES-Gruppe) betragen die Restenoseraten 23,9% bzw. 30,4% (p=0,543) [93].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen im Einklang mit den Ergebnissen der RAPID Studie (2017) und den Ergebnissen von Mwiapatayi et al. (2018). In der RAPID Studie (2017) konnte ein Ausbleiben von TLR in der Patientengruppe, welche mit DEB und BMS behandelt wurde, in 83% der Fälle beobachtet werden. Die Patientengruppe, welche durch alleinige Stentimplantation behandelt wurde, zeigte hingegen ein Ausbleiben von TLR in 77,8%. Mwiapatayi et al. (2018) erzielten ebenfalls ein Ausbleiben von TLR in 83% der Fälle. In der BIOLUX 4EVER Studie (2014) betrug die TLR bei kürzerer Läsionslänge, geringerem Anteil an Okklusionen und Kalzifikationen der behandelten Läsionen, 6,4% und war damit noch geringer als in der vorliegenden Untersuchung.

4.3 Vergleich der untersuchten Gruppen

Betrachtet man die erfassten Patientendaten hinsichtlich des Alters und der Geschlechterverteilung, wird deutlich, dass weder ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen noch eine deutliche Abweichung zwischen den oben genannten vergleichbaren Studien bestand. Bezüglich der präinterventionell ermittelten Prävalenz von Risikofaktoren lassen sich Unterschiede festhalten, die möglicherweise Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben könnten. Die Life-Gruppe hatte einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit Nikotinkonsum in der Vorgeschichte. Rauchen gehört zu den Hauptrisikofaktoren der Entstehung und des Fortschreitens einer PAVK. Durch vaskulär entzündliche Reaktionen kann es zu Restenoseprozessen nach endovaskulärer Intervention beitragen [78][90]. In der Supera-Gruppe wiederum war ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Dyslipoproteinämie zu dokumentieren. In einer Studie von Zhao et al. (2017) wurde der Effekt von Diabetes auf die Restenoserate und postinterventionelle Komplikationen nach DES Implantation untersucht. Nach zwei Jahren konnte kein häufigeres Auftreten von Restenosen oder Komplikationen bei an Diabetes mellitus erkrankten Patienten beobachtet werden [94]. Die DET zeigt einen günstigen Effekt im Hinblick auf die Reinterventionsrate bei Diabetes mellitus Patienten nach endovaskulärer Therapie und ist der PTA und BMS-Implantation vor diesem Hintergrund überlegen [6].

Für die Strategie aus BMS und Postdilatation mittels DEB ließen sich in dieser Arbeit trotz hohem Anteil an behandelten Verschlüssen gute Offenheitsraten in den Nachkontrollen

ermitteln. In der Supera-Gruppe betrug der Anteil an Gefäßverschlüssen 73% und in der Life-Gruppe 58%. Betrachtet man Publikationen zur Versorgung von Läsionen der femoropoplitealen Strombahn, fällt auf, dass in vielen Studien ein geringer Anteil an Okklusionen vorlag (25-72%) [13][29][34][56][76]. Besonders bei komplexen und okkludierten Läsionen kann sich eine endovaskuläre Therapie als anspruchsvoll erweisen, die Läsionspassage erschwert und die Restenoseraten erhöht sein [73][35]. In der RAPID Studie (2017) betrug der Anteil an Verschlüssen 76% und war damit mehr als 10% höher als in der Untersuchung von Mwipatayi et al. (2018). Der geringe Anteil an Verschlüssen könnte neben der Strategie der Postdilatation auch als Ursache für das bessere Abschneiden der Mwipatayi gegenüber der RAPID Studie und der vorliegenden Arbeit gewertet werden.

In Bezug auf die Läsionsmorphologie fällt der signifikante Unterschied der mittleren Läsionslängen und der Verteilung nach TASC auf ($p=0,002$). In der Supera-Gruppe war die mittlere Läsionslänge mit $251\pm 85\text{mm}$ (76% TASC D) deutlich länger als in der Life-Gruppe mit $177\pm 44\text{mm}$ (41% TASC B). Trotz der signifikant längeren Läsionen konnte die Supera-Gruppe fast gleich gute Ergebnisse erzielen wie die Life-Gruppe. Es konnte in den Patientengruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der primären Offenheitsrate der behandelten Läsionen im Follow Up Intervall nach 6 und 12 Monaten festgestellt werden ($p=0,677$ und $p=0,199$). 12 Monate nach Intervention war der ABI in beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert signifikant angestiegen ($p<0,001$). Es konnte auch hinsichtlich der ABI Zunahme kein signifikanter Unterschied der Gruppen beobachtet werden ($p=0,065$). Die Implantation von Supera-Stents bei komplexen Läsionen hat sich in der Vergangenheit in Studien bewährt. In einer Untersuchung von Montero-Baker et al. (2016) wurden 147 Patienten, bei einer mittleren Läsionslänge von $184\pm 131\text{mm}$ mittels Supera-Stent versorgt. Nach 12 Monaten konnte eine primäre Offenheitsrate von 89,8% sowie eine sekundäre Offenheitsrate von 93,2% beobachtet werden. Die höhere Offenheitsrate im Vergleich zur Supera-Gruppe in der vorliegenden Arbeit lässt sich möglicherweise durch die geringere Läsionslänge erklären ($184\pm 131\text{mm}$ vs. $251\pm 85\text{mm}$) [68]. In der SUPERB Studie von Lawrence et al. (2017) konnte ein Vorteil des Supera-Stents gegenüber BMS hinsichtlich des Ausbleibens von TLR nachgewiesen werden. Die Abwesenheit von TLR betrug bei 264 inkludierten Patienten und 280 implantierten Supera-Stents in der Studie 89% nach 12 Monaten, 84% nach 24 Monaten und 82% nach 31 Monaten. Dabei wurde eine Stentfraktur dokumentiert. Die mittlere Läsionslänge in der Untersuchung betrug $78\text{mm}\pm 43\text{mm}$ und war damit erheblich kürzer als in der vorliegenden Arbeit [33]. In der RESILIENT Studie aus dem

Jahr 2012, wurde das Outcome nach PTA und primärer Stentimplantation bei PAVK verglichen. In der Stent-Gruppe konnte nach 3 Jahren eine TLR Abwesenheit von 75,5% nachgewiesen werden. Nach 12 Monaten zeigte sich in dieser Studie eine primäre Offenheit von 72,6% nach 12 Monaten. Herkömmliche Nitinolstents scheinen sowohl bezüglich der Offenheit als auch der TLR dem Supera-Stent unterlegen zu sein, wengleich eine direkt vergleichende Studie bisher fehlt.

Bei der Verwendung eines Supera-Stents ist die optimale Prädilatation sowie die korrekte Implantation von großer Wichtigkeit. Die Kompression oder Elongation des Stents kann zu Veränderungen der Endresultate führen. Eine Studie von Bhatt et al. aus dem Jahr 2018 verglich die Offenheitsraten und das Auftreten von Reinterventionen bei Patienten mit unterschiedlichen Kompressions- und Elongationsgraden nach Supera-Stentimplantation in der femoropoplitealen Strombahn. Die besten Ergebnisse (primäre Offenheit von 85,2%) erzielten Stentkompression und Stentelongationen unter 20% der Nominallänge. Die Reinterventionsrate in diesen Gruppen betrug 14,8%. Moderate (21-40%) und schwere (>40%) Stentelongationen führten zu einer primären Offenheitsrate von 64,7% und einer Reinterventionsrate von 35,3% [7]. In der vorliegenden Studie konnte eine Gesamtabweichung von der Nominallänge von $11,1 \pm 9,2\%$ dokumentiert werden und trägt nach Bhatt et al. nicht zu einer Verschlechterung der Ergebnisse bei. In der hier vorliegenden Arbeit lässt sich die Überlegenheit des Supera-Stents gegenüber herkömmlichen BMS in komplexen Läsionen nicht deutlich herausstellen. Nach Postdilatation mittels DEB erzielte der Supera-Stent bei signifikant längerer mittlerer Läsionslänge in der vorliegenden Untersuchung fast gleiche Ergebnisse wie der Life-Stent. Trotz besserer Datenlage nach alleiniger Supera-Stent-Implantation gegenüber BMS-Implantationen konnte kein deutlicher Vorteil des Supera-Stents bezüglich der Offenheitsraten im Kombinationsverfahren mit DEB ermittelt werden. Dies mag an der längeren mittleren Läsionslänge in der Supera-Gruppe liegen, könnte aber auch auf die Postdilatation mittels DEB oder auf die Verwendung des Life-Stents zurückzuführen sein. Eine deutliche Abweichung zu den Ergebnissen von Montero-Baker et al. (2016) konnte ebenfalls nicht aufgezeigt werden. Die primäre Offenheit nach 12 Monaten betrug in der Supera-Gruppe dieser Arbeit 80,0%. In der Studie von Montero-Baker et al. nach alleiniger Supera-Stent-Implantation betrug diese 89,8%. Auch hinsichtlich des Ausbleibens von TLR lässt sich kein Vorteil durch die Kombinationstherapie erkennen. Im Vergleich zu den Ergebnissen von Lawrence et al. (2017) konnte kein deutlicher Unterschied aufgezeigt werden (89% vs. 93,4%). Der vorliegenden Arbeit zu Folge birgt eine

Postdilatation mittels DEB im Falle des Supera-Stents keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Supera-Stent-Implantation [68].

Vergleicht man die Ergebnisse der Supera-Gruppe dieser Arbeit mit den veröffentlichten Daten nach alleiniger DEB-PTA mittels Lutonix-DEB lässt sich dagegen ein Vorteil der Kombinationstherapie erkennen. In einer retrospektiven multizentrischen Studie von Thieme et al. (2012) wurden 651 Patienten mittels Lutonix-DEB behandelt. Bei einer mittleren Läsionslänge von $101 \pm 84,2$ mm wurde eine primäre Offenheitsrate von 85,4% dokumentiert. Bei mehr als doppelter Läsionslänge konnten durch die Kombinationstherapie in dieser Arbeit ähnliche Ergebnisse erzielt werden (80,0%) [88]. Zwei Jahre später erschien eine Publikation von AbuRhama et al. (2019) in welcher die Lutonix-DEB-Verwendung bei TASC C und D Läsionen schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der primären Offenheit nach 12 Monaten als bisher erwartet erzielte (29% und 14%) [1]. Die Überlegenheit der Supera-Gruppe dieser Arbeit gegenüber dem Lutonix-DEB allein könnte auf den verwendeten Stent oder auf die Kombinationstherapie zurückzuführen sein. Es bleibt weiterhin kritisch zu betrachten, inwieweit eine Postdilatation notwendig ist, wenn die alleinige Supera-Implantation vergleichbare Ergebnisse bei komplexen Läsionen erzielt wie die Kombinationstherapie.

4.4 Limitationen

Die Hauptlimitation dieser Untersuchung ist die geringe Anzahl an untersuchten Patienten. Durch die begrenzte Fallzahl kann die vorliegende Arbeit lediglich Tendenzen aufzeigen. Eine größere Fallzahl hätte die Aussagekraft der Arbeit eventuell verstärkt. Die Einschlusskriterien ließen außerdem ein sehr heterogenes Bild sowohl bezüglich der Risikofaktoren als auch hinsichtlich der Läsionsmorphologien zu. Zwar konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Geschlechterverteilung in den untersuchten Gruppen gezeigt werden ($p=0,202$), jedoch ist in beiden Gruppen der Männeranteil deutlich höher als der Anteil an untersuchten Frauen. Auch die Verteilung der dokumentierten Risikofaktoren zeigt Unterschiede in den Gruppen, welche die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Nikotinkonsum sowie Diabetes mellitus Typ 2 waren signifikant häufiger in der Supera-Gruppe vertreten als in der Life-Gruppe. In der Life-Gruppe wiederum waren signifikant mehr Patienten an einer Dislipoproteinämie erkrankt. Eine geschlechterspezifische Untersuchung sowie ein Matching nach Risikofaktoren, Geschlecht und Alter hätte den Vergleich vereinfacht. Bezüglich der Datenerhebung fällt besonders der deutliche Unterschied der mittleren Läsionslänge und der Läsionscharakteristika in den beiden Gruppen auf. Für ein

aussagekräftigeres Ergebnis hätte die mittlere Läsionslänge der Gruppen weniger weit voneinander abweichen müssen. Die mittlere Läsionslänge in der Supera-Gruppe war mit 251 ± 85 mm gegenüber der Life-Gruppe mit 177 ± 44 mm signifikant länger ($p=0,002$). Hinzu kommt die deutlich häufigere Einteilung in die Gruppe D nach TASC in der Supera-Gruppe (76% in der Supera-Gruppe vs. 19% in der Life-Gruppe). Außerdem können durch die Implantation weiterer Stents anderer Hersteller in der Supera-Gruppe die Ergebnisse dieses Patientenkollektivs ebenso positiv oder auch negativ beeinflusst worden sein. Um die Stentperformances hinsichtlich des untersuchten Verfahrens sicher zu vergleichen, wären enger gefasste Einschlusskriterien bezüglich der Läsionsmorphologien sowie eine einheitliche Stentimplantation durch denselben Interventionsradiologen notwendig gewesen. Weitere Untersuchungen sind notwendig um abzuschätzen, inwieweit der Life-Stent und der Supera-Stent bei gleicher Läsionslänge und Läsionscharakteristika in Bezug auf das hier untersuchte Verfahren vergleichbar sind.

Es erfolgte keine Überprüfung der internen Validität. Die Kontrolluntersuchungen wurden durch unterschiedliche Personen durchgeführt. Eine Verifizierung beispielsweise der ABI Messung durch einen zweiten Untersucher ist nicht erfolgt. Die Entscheidung welches Material und Verfahren gewählt wurde erfolgte nach Ermessen des Interventionsradiologen und nicht nach dem Zufallsprinzip. Ein Selektionsbias ist damit nicht auszuschließen. Weiterhin wurden nicht alle mit einbezogenen Eingriffe durch den gleichen Interventionsradiologen durchgeführt. Dies kann ebenfalls bei unterschiedlicher Expertise einen Einfluss auf die Follow Up Daten gehabt haben. Da die Erfüllung der internen Validität eine Grundvoraussetzung für die externe Validität der Arbeit dargestellt (z.B. die Übertragbarkeit auf andere Kohorten) kann auch die externe Validität hier nicht sicher angenommen werden.

Ein Vergleich der beiden hier untersuchten Gruppen mit einer Kontrollgruppe, welche im gleichen Zeitraum in derselben Abteilung mittels eines klassischen Verfahrens wie beispielsweise BMS+PTA, oder auch mit einem Konkurrenzverfahren wie der DES-Implantation behandelt worden wäre, hätte die mögliche Überlegenheit gegenüber einem anderen Verfahren besser zur Darstellung gebracht. Durch den rein retrospektiven Vergleich der beiden Gruppen ohne Gegenüberstellung mit einem anderen Verfahren kann lediglich eine Vermutung diesbezüglich geäußert werden.

Da es sich um eine retrospektive Untersuchungen handelt, konnte keine Randomisierung des Patientenkollektivs erfolgen, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte. Eine randomisierte prospektive Studie mit größerer Fallzahl, engeren Einschlusskriterien sowie einer Kontrollgruppe zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Veröffentlichungen wäre für eine aussagekräftigere zukünftige Untersuchung notwendig. Es bleibt abzuwarten, ob in zukünftigen Studien mit solchen Kriterien die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit reproduziert werden können.

4.5 Schlussfolgerung / Ausblick

In einer aktuellen Metaanalyse von Konstantinos et al. (2018) konnten Hinweise auf eine Erhöhung der Langzeitsterblichkeit nach Anwendung von Paclitaxel-beschichteten Devices bei PAVK gefunden werden. Es wurden 28 randomisierte Studien in die Untersuchung aufgenommen. Davon bezogen sich 24 auf DEB-Behandlungen. In 16 dieser Studien wurden DEBs mit alleiniger PTA verglichen. In vier Studien wurde, wie in der vorliegenden Arbeit, die Kombination aus DEB und BMS der Kombination aus PTA und BMS gegenübergestellt. Weitere drei Studien verglichen den Nutzen von DEB zur Behandlung von In-Stent-Restenosen. In vier Studien kamen DES zum Einsatz. Insgesamt wurde die Mortalität von 4663 Patienten in den jeweiligen DES/DEB-Gruppen und den Kontrollgruppen nach einem, zwei und fünf Jahren verglichen. Nach einem Jahr konnte kein Unterschied hinsichtlich der Sterblichkeit gezeigt werden. Nach zwei Jahren hingegen, war das relative Sterberisiko nach Behandlung mit DEB oder DES 68% höher als in den Kontrollgruppen. Das relative Sterberisiko nach fünf Jahren stieg nach Paclitaxel-Anwendung weiter an. Nach DES/DEB-Behandlung betrug das relative Sterberisiko 14,7%, in der Kontrollgruppe hingegen fast die Hälfte mit 8,1% ($p=0,92$). Eine genaue Ursache für diese Ergebnisse konnten die Autoren an Hand der ausgewerteten Daten nicht ermitteln. Als möglicher Grund wird die Nutzung von Paclitaxel in kristalliner Form genannt. Im Gegensatz zur Paclitaxel-Anwendung bei Koronarstents sei die Dosis zur Behandlung der PAVK höher, um die gewünschte Langzeitwirkung bezüglich der Abgabe an das Gewebe und die damit verbundene Reduzierung von neointimalen Hyperplasien zu erzielen. Eine Hypothese der Autoren lautet, dass die Bildung von Mikropartikeln aus der kristallinen Form des Paclitaxels möglicherweise zu Mikroembolien in der Skelettmuskulatur führen könnte. Grundlage dieser Vermutung seien Beobachtungen in Tierversuchen [48]. Auch bei Koronarstents gab es in der Vergangenheit bezüglich der Paclitaxel-Anwendung Sicherheitsbedenken. In der TAXUS Studie von Stone et al. (2015) wurden BMS mit Paclitaxel-beschichteten Stents verglichen. Es

konnte zwischen zwei und fünf Jahren nach Implantation ein erhöhtes Auftreten von Myokardinfarkten und kardial bedingten Todesfällen nach Anwendung von Paclitaxel-beschichteten Stents dokumentiert werden (6,7% vs. 4,5%, $p=0,01$) [38]. Konstantinos et al. konnte zusätzlich einen signifikanten Zusammenhang zwischen der verwendeten Paclitaxeldosis (Dosis-Zeit-Produkt) und dem absoluten Sterberisiko aufzeigen. Es konnte eine um $0,4\pm 0,1\%$ erhöhte Sterberisiko pro Milligramm-Jahr Paclitaxel nachgewiesen werden ($p<0,001$). Den Autoren zu Folge habe man in Studien nachweisen können, dass nach DEB-Verwendung nur ca. 1-10% des Paclitaxels an die Gefäßwand abgegeben werden und 90% in den Systemischen Kreislauf gelangen würden und hier bisher unbekannte Konsequenzen auslösen könnten [48].

Als Reaktion auf die Ergebnisse der Studie von Konstantinos et al. wurden weitere Untersuchungen zur Aufklärung der Sachlage veröffentlicht. Eine Metanalyse von Schneider et al. (2019), in die vier Studien mit DCB Anwendung einbezogen wurden, konnte nach fünf Jahren keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen DEB-Anwendung (15,1%) und PTA (11,2%) nachweisen ($p=0,092$). Hinsichtlich der dosisabhängigen Sterblichkeit konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied dokumentiert werden. Nach einer Einteilung der Paclitaxeldosis in niedrig-, mittel-, und hochdosiert betragen die mittleren Dosen $5,019.0\mu\text{g}$, $10,007,5\mu\text{g}$ und $19,9782\mu\text{g}$. Die Gesamtsterblichkeit betrug hierbei 14,2%, 15,8% und 11,8% ($p=0,731$) [81].

Eine Studie von Albrecht et al. (2019) untersuchte ebenfalls retrospektiv die Mortalität nach DEB-Verwendung im Vergleich zur PTA. Es wurden vier randomisierte Studien miteinbezogen. Nach zwei Jahren waren in der PTA-Gruppe von 185 behandelten Patienten 13 verstorben. In der DEB-Gruppe waren es von 184 Patienten 16 ($p=0,55$). Es konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit nach 2 Jahren ermittelt werden. Auch der Zusammenhang zwischen Paclitaxeldosis und Sterberisiko konnte von Albrecht et al. nicht bestätigt werden. Verstorbene Patienten hatten keine höhere Dosis Paclitaxel erhalten als überlebende Patienten ($5,300\pm 4224\mu\text{g}$ vs. $6,248\pm 4,629\mu\text{g}$, $p=0,433$). Die Autoren sehen Defizite in der Auswertung der Studie von Konstantinos et al. Die Validität sei anzuzweifeln, da Patienten welche „Lost to Follow up“ waren, nicht korrekt mit einbezogen worden seien [4]. Eine weitere Limitation der Studie von Konstantinos et al. ist die fehlende Dokumentation der Todesursachen, welche eine Verknüpfung mit Paclitaxel als Ursache erschwert. Die Komorbiditäten waren Konstantinos et al. zu Folge ebenfalls heterogen

verteilt. In einigen der ausgewerteten Studien war eine höhere Inzidenz von Komorbiditäten in den DEB/DES-Gruppen verzeichnet worden als in den Kontrollgruppen. Ein zentraler Kritikpunkt an der Studie ist darüber hinaus die bisher fehlende Erklärung für den Mechanismus, der zu einer erhöhten Komorbidität hätte führen können. Albrecht et al. nehmen hierbei Bezug auf die Tatsache, dass Paclitaxel in der Krebsmedizin in weitaus höheren Dosen als in der lokalen intra-arteriellen Anwendung verwendet wird. Die Autoren dokumentierten in ihrer Studie in den DEB-Gruppen Todesursachen wie Schlaganfälle, Amputation, Thrombosen, Organversagen, Hirnblutungen oder Traumata. Diese Ursachen auf systemische Nebenwirkungen nach lokaler niedrig dosierter Paclitaxel-Anwendung zurückzuführen sei aus toxikologischer Sicht schwierig [40][4].

Trotz Kritik an der Validität und Korrektheit der Auswertung von Konstantinos et al. veröffentlichte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2019 aufgrund von Langzeit-Sicherheitsbedenken eine Empfehlung zur Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Devices in der PAVK Behandlung. Demzufolge sollten bei bisher ungeklärter Ursache für die erhöhte Mortalität vorzugsweise alternative Behandlungsformen erwogen werden. Bei Patienten, welche palliativmedizinisch behandelt würden oder ein erhöhtes Risiko für Restenosen vorläge, sei eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses abzuwägen [15].

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Mortalität nicht untersucht, daher kann keine Aussage über die Gesamtsterblichkeit nach Kombinationstherapie und eventuelle Unterschiede nach verschiedener Stentimplantation getroffen werden. Es ist fraglich, ob die verwendete Stentart Unterschiede nach Prä-oder Postdilatation im Hinblick auf die Mortalität bewirkt. Die Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Devices bei PAVK wird aktuell in Fachkreisen kontrovers diskutiert. Weitere Studien sind notwendig um zu verstehen, in wie weit eventuell auch andere Faktoren die Langzeitergebnisse nach Implantation dieser Devices bei einer häufig multimorbiden Patientenklientel beeinflussen.

Für die DET stellt die homogene Abgabe der antiproliferativen Medikamente an die Zielläsion einen wichtigen Angriffspunkt für Neuerungen dar. Es ist mit neuen Entwicklungen bezüglich der Beschichtungen und Dosierungen zu rechnen. Ziel dabei könnte eine höhere Gewebskonzentration bei möglichst geringer Substanzverwendung sein. Neue Ansätze mit anderen antiproliferativen Medikamenten wie z.B. Dexamethason befinden sich

ebenfalls in der Entwicklung. Um der Problematik der DES hinsichtlich des „leave nothing behind“ Ansatzes entgegenzuwirken, wird ähnlich wie in der Therapie der KHK die Option von bioresorbierbaren Stents erforscht. In der Behandlung der KHK konnte diese Methode sich bereits in Studien behaupten [39]. In Bezug auf die Versorgung von femoropoplitealen Läsion steht man noch am Anfang. Bontinck et al. (2016) kamen bei der Verwendung des resorbierbaren REMEDY Stents zu dem Schluss, dass diese Methode noch nicht den aktuellen Standards der endovaskulären Therapie entspricht [10].

Nach den erfolgversprechenden Ergebnissen der neuen DET bleibt auch die Frage nach der Kosteneffektivität der Verfahren. Eine französische Analyse von 2013 verglich die Kosten von unbeschichteten Stents und DES. Trotz der initial höheren Kosten bei der Verwendung von DES, zeigten diese aufgrund der geringeren Reinterventionsraten eine höhere Kosteneffizienz [24]. Pietzsch et al. (2014) untersuchten die ökonomische Effektivität sowohl der PTA und BMS- Implantation als auch die Verwendung von DEB und DES. Aufgrund der Datenlage von 13 berücksichtigten Studien sprachen sich die Autoren zugunsten der DET Verfahren aus. Die Gesundheitssysteme der USA und Deutschlands könnten durch die Verwendung der medikamentenfreisetzenden Verfahren Kosten einsparen [74]. Obgleich der überzeugenden Evidenz sind DES aus ökonomischen Gründen noch nicht flächendeckend in Deutschland verfügbar. Kritisch zu betrachten ist vor diesem Hintergrund auch die bis zu diesem Zeitpunkt gültige TASC Klassifikation. In den Richtlinien wird bei TASC C und D Läsionen die chirurgische Intervention zur Revaskularisierung empfohlen [73].

In gefäßmedizinischen Zentren werden zunehmend simultane gefäßchirurgische und endovaskuläre Behandlungen durchgeführt. Diese sogenannten Hybrideingriffe kombinieren dabei nicht nur endovaskuläre Verfahren mit Bypass-Chirurgie sondern auch mit Patchplastiken oder Thrombendektomien [18][3]. In einer Studie von Chen et al. (2018) konnten mit solch einem Hybridverfahren, auch für lange okkludierte Läsion des femoropoplitealen Segments, akzeptable Resultate erzielt werden [18]. Eine Anpassung der veralteten Leitlinien im Hinblick auf die aktuelle Studienlage und die Neuerung der endovaskulären Therapie wäre für die Zukunft wünschenswert.

Die Entwicklung neuer Technologien für die effektive Therapie von Läsionen der femoropoplitealen Strombahn sind sicher noch nicht abgeschlossen. Die aktuelle Studienlage und die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, dass die Kombination aus BMS und DEB zur

Versorgung komplexer Läsionen des femoropoplitealen Segments eine effektive Alternative zur DES-Implantation oder zu der klassischen Versorgung mittels PTA und BMS dargestellt. Die Methode überzeugt sowohl hinsichtlich der klinischen und hämodynamischen Resultate, als auch in Bezug auf die Offenheitsraten nach 12 Monaten. Die Nachdilatation mittels DEB konnte jedoch in Kombination mit dem Supera-Stent in dieser Untersuchung keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Implantation des Supera-Stents in komplexen Läsionen des femoropoplitealen erzielen. Weitere Untersuchungen sind notwendig um abzuklären, ob eine Kombinationstherapie sich bei langfristigen Untersuchungen bewährt und welche Strategie über- bzw. unterlegen ist.

Zusammenfassend kommt man zu dem Schluss, dass die Kombination aus BMS und Postdilatation mittels DEB sowohl vor dem ökonomischen Hintergrund als auch aufgrund der überzeugenden Ergebnisse eine aussichtsreiche Herangehensweise für die Zukunft darstellt, jedoch aufgekommene Sicherheitsfragen abklärungsbedürftig sind.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war die Bewertung der Effektivität und Sicherheit einer Kombinationstherapie aus BMS und Postdilatation mit einem DEB im Rahmen der endovaskulären Therapie komplexer Läsionen des femoropoplitealen Segments. Das Patientenkollektiv wurde anhand von zwei verschiedenen verwendeten BMS in zwei Gruppen unterteilt. Unterschieden wurden Patienten der Life-Gruppe (n=26) welche einen Life-Stent (BARD Peripheral Vascular, Tempe, AZ, USA) und eine anschließende Nachdilatation mittels Lutonix-DEB (Lutonix®, BARD, Murray Hill, NJ, USA) erhielten und den Patienten der Supera-Gruppe (n=30), die mit einem Supera-Stent (SUPERA®, Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA) versorgt und ebenfalls mit einem Lutonix-DEB nachdilatiert wurden. Als Endpunkte wurden die Offenheitsrate der versorgten Gefäßsegmente, der ABI und die Klinik nach Rutherfordklassifikation gewählt. Weitere Endpunkte stellten der technische Erfolg des Verfahrens, die Abwesenheit periprozeduraler Komplikationen und die Reinterventionsrate dar. Es wurden die Daten von 56 Patienten, welche in dem Zeitraum vom 23.01.2015 - 10.08.2016 eine endovaskuläre Behandlung durch die Abteilung für Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Lübeck erhalten hatten, in die Untersuchung miteinbezogen. Ergebnisse von Nachkontrolluntersuchungen mittels FKDS sowie Befragungen zu Gehstrecke und Klinik nach 6, 12 und 24 Monaten wurden in die Auswertung miteinbezogen. Es lag kein signifikanter Unterschied der dokumentierten demographischen Daten der Gruppen vor. Hinsichtlich der präinterventionell ermittelten Risikofaktoren, kam Nikotinkonsum in der Life-Gruppe signifikant häufiger vor (p=0,016). In der Supera-Gruppe waren signifikant mehr Patienten an einer Dyslipoproteinämie (p=0,008) und einem Diabetes mellitus (p=0,027) erkrankt. Präinterventionell lag ein signifikanter Unterschied bezüglich der mittleren Läsionslängen der beiden untersuchten Gruppen vor (p=0,002). In der Supera-Gruppe betrug die durchschnittliche Läsionslänge 251±85mm (76% TASC D) und war damit länger als in der Life-Gruppe mit 177±44mm (41% TASC B). Es konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Läsionscharakteristika Kalzifikation, betroffene Seite, Läsionsart, Lokalisation oder Gefäßdurchmesser festgestellt werden. In beiden Gruppen war das Verfahren bei 100% der Eingriffe technisch erfolgreich. Die interventionsassoziierte Komplikationsrate betrug in der Life-Gruppe 3,84% und in der Supera-Gruppe 3,33%. Klinisch betrug die Erfolgsrate nach 12 Monaten 100%, da sich alle Patienten um mindestens eine Kategorie nach Rutherford verbesserten. Der Anstieg des postinterventionellen ABI gegenüber dem präinterventionellen ABI war in beiden Gruppen signifikant (p= <0,001). Die mittleren ABI Zunahmen nach 6 und 12 Monaten betragen in der Supera-Gruppe 0,41±1,67

und $0,38 \pm 0,16$. In der Life-Gruppe konnte ein mittlerer ABI Anstieg von $0,37 \pm 0,18$ nach 6 Monaten und von $0,34 \pm 0,21$ nach 12 Monaten beobachtet werden. In den Nachkontrollen nach 6 und 12 Monaten bestand kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den ABI Anstieg zwischen den Gruppen ($p=0,665$ und $p=0,605$). Im Nachbeobachtungszeitraum kam es in der Supera-Gruppe zu drei In-Stent-Restenosen in der Zielläsion, welche einen revaskularisierenden Eingriff erhielten. In der Life-Gruppe wurden fünf In-Stent-Restenosen dokumentiert. Drei der betroffenen Patienten erhielten eine Reintervention in der Zielläsion. Damit betragen die TLR der untersuchten Gruppen 6,6% in der Supera- Gruppe und 11,53% in der Life-Gruppe. Die Offenheitsraten nach 12 Monaten zeigten keinen signifikanten Unterschied in den Gruppen. In der Life-Gruppe betrug die primäre Offenheitsrate 80,8% und in der Supera-Gruppe 80,0%. In der Life-Gruppe konnte nach 12 Monaten eine sekundäre Offenheit von 92,3% beobachtet werden, in der Supera-Gruppe betrug diese 92,0%.

Die Resultate der vorliegenden Untersuchung verdeutlichen, dass die Kombinationstherapie bestehend aus einer BMS Implantation mit anschließender Dilatation durch einen Paclitaxel-beschichteten DEB unabhängig vom verwendeten BMS ein sicheres und effektives Behandlungskonzept für komplexe Läsionen des femoropoplitealen Segments darstellt.

6. Literaturverzeichnis

1. AbuRhama A, AbuRhama Z, Scott G, Adams E, Beasley M, Davis M, Dean L, Davis E (2019) Clinical Outcome of Drug-Coated Balloon Angioplasty in Patients with Femoropopliteal Disease: Real-World Single Center Experience. *J Vasc Surg* 70:1950–1959
2. Adam D, Beard J, Cleveland T, Bell J, Bradbury A, Forbes J, Fowkes F, Gillespie I, Ruckley C, Raab G, Storkey H (2005) Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL): Multicentre, Randomised Controlled Trial. *The Lancet* 366:1925–1934
3. Aho P, Venermo M (2012) Hybrid Procedures as a Novel Technique in the Treatment of Critical Limb Ischemia. *Scand J Surg* 101:107–113
4. Albrecht T, Schnorr B, Kutschera M, Waliszewski M (2019) Two-Year Mortality After Angioplasty of the Femoropopliteal Artery with Uncoated Balloons and Paclitaxel-Coated Balloons-A Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Multicenter Trials. *Cardiovasc Intervent Radiol* 42:949–955
5. Axel D, Kunert W, Göggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Küttner A, Wild D, Brehm B, Riessen R, Köveker G, Karsch K (1997) Paclitaxel Inhibits Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation and Migration in Vitro and in Vivo Using Local Drug Delivery. *J Vasc Med Biol* 9:635–645
6. Bakken A, Palchik E, Hart J, Rhodes J, Saad W, Davies M (2007) Impact of Diabetes Mellitus on Outcomes of Superficial Femoral Artery Endoluminal Interventions. *J Vasc Surg* 46:946–958
7. Bhatt H, Kovach R, Janzer S, George J (2018) SUPERA Stent Outcomes in Above-The-Knee Interventions: Effects of Compression and Elongation (SAKE-COMPEL) Sub-study. *Cardiovasc Revasc Med* 19:512–515
8. Bishu K, Armstrong E (2015) Supera Self-Expanding Stents for Endovascular Treatment of Femoropopliteal Disease: A Review of the Clinical Evidence. *Vasc Health Risk Manag* 11:387–395
9. De Boer S, van den Heuvel D, de Vries-Werson D, Vos J, Fioole B, Vroegindeweij D, Elgersma O, Nolthenius R, Heyligers J, Bosma G, de Leeuw B, Bouwman L, Böckler D, Dovzhanskiy D, Vos F, Vink T, Hooijboer P, Hissink R, de Vries J (2017) Short-term Results of the RAPID Randomized Trial of the Legflow Paclitaxel-Eluting Balloon with Supera Stenting versus Supera Stenting Alone for the Treatment of Intermediate and Long Superficial Femoral Artery Lesions. *J Endovasc Ther* 24:783–792
10. Bontinck J, Goverde P, Schroë H, Hendriks J, Maene L, Vermassen F (2016) Treatment of the Femoropopliteal Artery with the Bioresorbable REMEDY Stent. *J Vasc Surg* 64:1311–1319
11. Bosiers M (2018) The Zilverpass Study - A Randomized Study Comparing ZILVER PTX Stenting with Bypass in Femoropopliteal Lesion. https://linc2018.cncptdix.com/media/1142_Marc_Bosiers_01_02_2018_Room_1_-_Main_Arena_1.pdf. Zugegriffen:16.02.2020

12. Bosiers M, Deloose K, Callaert J, Moreels N, Keirse K, Verbist J, Peeters P (2011) Results of the Protégé EverFlex 200-mm-Long Nitinol Stent (EV3) in TASC C and D Femoropopliteal Lesions. *J Vasc Surg* 54:1042–1050
13. Bosiers M, Peeters P, Tessarek J, Deloose K, Strickler S (2013) The Zilver® PTX® Single Arm Study: 12-Month Results from the TASC C/D Lesion Subgroup. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 54:115–122
14. Bosiers M, Torsello G, Gissler H, Ruef J, Müller-Hülsbek S, Jahnke T, Peeters P, Daenens K, Lammer J, Schroë H, Mathias K, Koppensteiner R, Vermassen F, Scheiner D (2009) Nitinol Stent Implantation in Long Superficial Femoral Artery Lesions: 12-Month Results of the DURABILITY I Study. *J Endovasc Ther* 16:261–269
15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2019) Empfehlung für die Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Stents (DES) und Ballons (DCB) in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), Referenz-Nr.: 00092/19.
16. C. R. Bard Inc. (2017) LifeStent® Solo™. <https://www.crbard.com/Peripheral-Vascular/en-US/Products/LIFESTENT-and-LIFESTENT-XL-Vascular-Stent-System>. Zugegriffen:16.02.2020
17. Cejna M, Thurnher S, Illiasch H, Horvath W, Waldenberger P, Hornik K, Lammer J (2001) PTA versus Palmaz Stent Placement in Femoropopliteal Artery Obstructions: A Multicenter Prospective Randomized Study. *J Vasc Interv Radiol* 12:23–31
18. Chen P, Lin T, Chen I (2018) Hybrid Viabahn-Assisted Bypass for Long Femoro-Popliteal Occlusive Disease, Midterm Results. *Circ J* 82:2160–2164
19. Dake M, Ansel G, Jaff M, Ohki T, Saxon R, Smouse H, Zeller T, Roubin G, Burket M, Khatib Y, Snyder S, Ragheb A, White J, Machan L (2011) Paclitaxel-Eluting Stents Show Superiority to Balloon Angioplasty and Bare Metal Stents in Femoropopliteal Disease: Twelve-Month Zilver PTX Randomised Study Results. *Circ Cardiovasc Interv* 4:495–504
20. Davaine J, Azéma L, Guyomarch B, Chaillou P, Costargent A, Patra P, Lambert G, Gouëffic Y (2012) One-Year Clinical Outcome After Primary Stenting for Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) C and D Femoropopliteal Lesions (The STELLA Cohort). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 44:432–441
21. Davies M, Waldman D, Pearson T (2005) Comprehensive Endovascular Therapy for Femoropopliteal Arterial Atherosclerotic Occlusive Disease. *J Am Coll Surg* 201:275–296
22. Davies M, Bismuth J, Saad W, Naoum J, Peden E, Lumsden A (2010) Outcomes of Interventions for Recurrent Disease After Endoluminal Intervention for Superficial Femoral Artery Disease. *J Vasc Surg* 52:331–339
23. Davies M, Saad W, Peden E, Mohiuddin I, Naoum J, Lumsden A (2008) Percutaneous Superficial Femoral Artery Interventions for Claudication - Does Runoff matter? *AnnVasc Surg* 22:790–798
24. De Cock E, Sapoval M, Julia P, de Lissovoy G, Lopes S (2013) A Budget Impact Model for Paclitaxel-Eluting Stent in Femoropopliteal Disease in France. *Cardiovasc Intervent Radiol* 36:362–370
25. Diehm C (2008) Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK). In: Schölmerich J

- (Hrsg) Med. Ther., 3. Auflage. Springer Verlag, Heidelberg, S 1311–1317
26. Diehm C, Schuster A, Spengel F, Trampisch H, Allenberg J, Darius H, Haberl R, Tepohl G (2002) German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index for Elderly Patients in Family Practice to Detect Peripheral Arterial Disease, Significant Marker for High Mortality. *VASA* 31:241–248
 27. Dotter C, Judkins M (1964) Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of its Application. *Circulation* 30:654–670
 28. Duda S, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Mudde C, Tielemans H, Bérégi J (2005) Sirolimus-Eluting versus Bare Nitinol Stent for Obstructive Superficial Femoral Artery Disease: The SIROCCO II Trial. *J Vasc Interv Radiol* 16:331–338
 29. Duda S, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Jaff M, Mudde C, Tielemans H, Bérégi J (2006) Drug-Eluting and Bare Nitinol Stents for the Treatment of Atherosclerotic Lesions in the Superficial Femoral Artery: Long-Term Results from the SIROCCO Trial. *J Endovasc Ther* 13:701–710
 30. Eckstein H, Knipfer E, Trenner M, Kühnl A, Söllner H (2014) Epidemiologie und Behandlung der PAVK und der akuten Extremitätenischämie in deutschen Krankenhäusern von 2005 bis 2012. *Gefäßchirurgie* 19:117–126
 31. Foley T, Armstrong E, Waldo S (2016) Contemporary Evaluation and Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Heart* 102:1436–1444
 32. Fowkes F, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg J, McDermott M, Norman P, Sampson U, Williams L, Mensah G, Criqui M (2013) Comparison of Global Estimates of Prevalence and Risk Factors for Peripheral Artery Disease in 2000 and 2010: A Systematic Review and Analysis. *The Lancet* 382:1329–1340
 33. Garcia L, Rosenfield K, Metzger C, Zidar F, Pershad A, Popma J, Zaugg M, Jaff M (2017) SUPERB Final 3-Year Outcomes Using Interwoven Nitinol Biomimetic Supera Stent. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 89:1259–1267
 34. George J, Rosen E, Nachtigall J, VanHise A, Kovach R (2014) SUPERA Interwoven Nitinol Stent Outcomes in Above-Knee Interventions (SAKE) Study. *J Vasc Interv Radiol* 25:954–961
 35. Geraghty P, Mewissen M, Jaff M, Ansel G (2013) Three-Year Results of the VIBRANT Trial of VIABAHN Endoprosthesis versus Bare Nitinol Stent Implantation for Complex Superficial Femoral Artery Occlusive Disease. *J Vasc Surg* 58:386–395
 36. Gordon I, Conroy R, Arefi M, Tobis J, Stemmer E, Wilson S (2001) Three-Year Outcome of Endovascular Treatment of Superficial Femoral Artery Occlusion. *Arch Surg* 136:221–228
 37. Gray B, Sullivan T, Childs M, Young J, Olin J (1997) High Incidence of Restenosis/Reocclusion of Stents in the Percutaneous Treatment of Long-Segment Superficial Femoral Artery Disease After Suboptimal Angioplasty. *J Vasc Surg* 25:74–83
 38. Grube E, Silber S, Hauptmann K, Müller R, Büllsfeld L, Gerckens U, Russell M (2003) TAXUS I: Six- and Twelve-Month Results from a Randomized, Double-Blind Trial on a Slow-Release Paclitaxel-Eluting Stent for De Novo Coronary Lesions.

39. Haude M, Ince H, Kische S, Abizaid A, Tölg R, Lemos P, Van Mieghem N, Verheye S, von Birgelen C, Christiansen E, Barbato E, Garcia-Garcia H, Waksman R (2018) Safety and clinical Performance of a Drug Eluting Absorbable Metal Scaffold in the Treatment of Subjects with de novo Lesions in Native Coronary Arteries: Pooled 12-month Outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III. *Catheter Cardiovasc Interv* 92:502–511
40. Herdeg C, Oberhoff M, Siegel-Axel D, Baumbach A, Blattner A, Küttner A, Schröder S, Karsch K (2000) Paclitaxel: a Chemotherapeutic Agent for Prevention of Restenosis? Experimental Studies in Vitro and in Vivo. *Z Kardiol* 89:390–397
41. Herten M, Stahlhoff S, Bisdas T, Donas K, Schwindt A, Torsello G, Schönefeld E (2013) Medikamentenbeschichtete Ballonkatheter in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Gefäßchirurgie* 18:520–532
42. Hoffmann R, Mintz G, Dussailant G, Popma J, Pichard A, Satler L, Kent K, Griffin J, Leon M (1996) Patterns and Mechanisms of In-Stent-Restenosis. A Serial Intravascular Ultrasound Study. *Circulation* 94:1247–1254
43. IDEV® Technologies, Inc. (2014) Supera- Peripheral Stent System. Change the Rules. Abbott Vascular. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/P120020c.pdf. Zugegriffen:16.02.2020
44. Joner M, Finn A, Farb A, Mont E, Kolodgie F, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold H, Virmani R (2006) Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans: Delayed Healing and Late Thrombotic Risk. *J Am Coll Cardiol* 48:193–202
45. Joo H, Jang D, Yu C, Choi Y, Park J, Lee H, Park J, Hong S, Lim D (2017) Efficacy and Safety of Endovascular Treatment for Femoropopliteal Lesions of TASC II Type C and D Compared with TASC II Type A and B in Korea. *Vascular* 25:351–358
46. Kauffman G, Mayo I (1997) The Story of Nitinol: The Serendipitous Discovery of the Memory Metal and its Applications. *Chem Educ* 2:1–21
47. Klein B, Zahn R, Heer T, Hochadel M, Tebbe U, Darius H, Kerber S, Schumacher B, Grube E, Hauptmann K, Glunz H, Senges J, Zeymer U (2008) Trends im Einsatz von Drug-Eluting Stents im klinischen Alltag in Deutschland. *Herz Kardiovaskuläre Erkrank* 33:450–454
48. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D (2018) Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 7:e011245
49. Krankenberg H, Schlüter M, Schofer J, Tübler T (2006) Die Femoralarterie: das komplexeste periphere Gefäß. *Herz* 31:137–141
50. Krankenberg H, Schlüter M, Steinkamp H, Bürgelin K, Scheinert D, Schulte K, Minar E, Peeters P, Bosiers M, Tepe G, Reimers B, Mahler F, Tübler T, Zeller T (2007) Nitinol Stent Implantation versus Percutaneous Transluminal Angioplasty in Superficial Femoral Artery Lesions up to 10 cm in Length: the Femoral Artery Stenting Trial (FAST). *Circulation* 116:285–292
51. Laird J, Katzen B, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, Dave R, Ansel G, Lansky A, Cristea E, Collins T, Goldstein J, Cao A, Jaff M (2012) Nitinol Stent implantation versus Balloon Angioplasty for Lesions in the Superficial Femoral and

- Proximal Popliteal Arteries of Patients with Claudication: Three-Year Follow-up from the RESILIENT Randomized Trial. *J Endovasc Ther* 19:1–9
52. Lammer J, Zeller T, Hausegger K, Schäfer P, Gschwendtner M, Müller-Hülsbeck S, Rand T, Funovics M, Wolf F, Rastan A, Gschwandtner M, Puchner S, Ristl R, Schoder M (2013) Heparin-Bonded Covered Stents versus Bare Metal Stents for Complex Femoropopliteal Artery Lesions: The Randomized VIASTAR Trial (Viabahn Endoprosthesis with PROPATEN Biocative Surface (VIA) versus bare Nitinol Stent in the Treatment of Long Lesions in Superficial Femoral Artery Occlusive Disease). *JACC Cardiovasc Interv* 62:1320–1327
 53. Lammer J, Zeller T, Hausegger K, Schäfer P, Gschwendtner M, Müller-Hülsbeck S, Rand T, Funovics M, Wolf F, Rastan A, Gschwandtner M, Puchner S, Bschorner U, Ristl R, Schoder M (2015) Sustained Benefit at 2 Years for Covered Stents versus Bare-Metal Stents in Long SFA Lesions: the VIASTAR Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 38:25–32
 54. Larena-Avellaneda A, Franke S (2004) Die Intimahyperplasie—Bedeutung für den Gefäßchirurgen und therapeutische Möglichkeiten. *Gefäßchirurgie* 9:89–95
 55. Laird J, Jain A, Zeller T, Feldman R, Scheinert D, Popma J, Armstrong E, Jaff M (2014) Nitinol Stent Implantation in the Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal Artery: Twelve-Month Results from the Complete SE Multicenter Trial. *J Endovasc Ther* 21:202–212
 56. Laird J, Schneider P, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, Krishnan P, Scheinert D, Micari A, Cohen D, Wang H, Hasenbank M, Jaff M (2015) Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol* 66:2329–2338
 57. Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H (2015) Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose. *DMW - Dtsch Med Wochenschr* 140:1798–1802
 58. Lawall H, Debus S, Huppert P, Kopp I, Rümenapf G, Tacke J, Schulte K (2015) S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Z. Dtsch Ges Für Angiol Ges Für Gefäßmedizin*:120–121
 59. Lawall H, Luedemann C, Fischbach R (2014) Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK). *CardioVasc* 14:34–40
 60. Leopardi M, Houbballah R, Becquemin J (2014) Effectiveness of Zilver PTX Eluting Stent in TASC C/D Lesions and Restenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 55:229–234
 61. Lichtenbert M (2014) Drug-Eluting Ballons und Stents in der Behandlung femoropoplitealer arterieller Läsionen: Update aktueller Studienergebnisse. *Gefäßmedizin* 11:6–12
 62. Lichtenbert M (2015) Routineeinsatz von Drug-coated Ballons in der femoropoplitealen Strombahn: Evidenz und Fragen für die Verwendung im Alltag. *Z Für Gefäßmedizin* 12:10–14
 63. Liistro F, Grotti S, Porto I, Angioli P, Ricci L, Ducci K, Falsini G, Ventoruzzo G, Turini F, Bellandi G, Bolognese L (2013) Drug-Eluting Balloon in Peripheral Intervention for the Superficial Femoral Artery: the DEBATE-SFA Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 6:1295–1302
 64. Malyar N, Fürstenberg T, Wellmann J, Meyborg M, Lüders F, Gebauer K,

- Bunzemeier H, Roeder N, Reinecke H (2013) Recent Trends in Morbidity and In-Hospital Outcomes of In-Patients with Peripheral Arterial Disease: a Nationwide Population-Based Analysis. *Eur Heart J* 34:2706–2714
65. Micari A, Nerla R, Vadala G, Castriota F, Grattoni C, Liso A, Russo P, Pantaleo P, Roscitano G, Cremonesi A et al (2017) 2-Year Results of Paclitaxel-Coated Balloons for Long Femoropopliteal Artery Disease: Evidence From the SFA-Long Study. *JACC Cardiovasc Interv* 10:728–734
 66. Micari A, Vadala G, Castriota F, Liso A, Grattoni C, Russo P, Marchese A, Pantaleo P, Roscitano G, Cesana B, Cremonesi A (2016) 1-Year Results of Paclitaxel-Coated Balloons for Long Femoropopliteal Artery Disease: Evidence from the SFA-Long Study. *JACC Cardiovasc Interv* 9:950–956
 67. Mongrain R, Leask R, Brunette J, Faik I, Bulman-Feleming N, Nguyen T (2005) Numerical Modeling of Coronary Drug-Eluting Stents. *Stud Health Technol Inform* 113:443–458
 68. Montero-Baker M, Ziomek G, Leon L, Gonzalez A, Dieter R, Gadd C, Pacanowski Jr. J (2016) Analysis of Endovascular Therapy for Femoropopliteal Disease with the Supera Stent. *J Vasc Surg* 64:1002–1008
 69. Müller-Hülsbeck S, Keirse K, Zeller T, Schroë H, Diaz-Cartelle J (2017) Long-Term Results from the MAJESTIC Trial of the Eluvia Paclitaxel-Eluting Stent for Femoropopliteal Treatment: 3-Year Follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 40:1832–1838
 70. Muradin G, Bosch J, Stijnen T, Hunink M (2001) Balloon Dilation and Stent Implantation for Treatment of Femoropopliteal Arterial Disease: Meta-Analysis. *Radiology* 221:137–145
 71. Mwipatayi B, Hockings A, Hofmann M, Garbowski M, Sieunarine K (2008) Balloon Angioplasty Compared with Stenting for Treatment of Femoropopliteal Occlusive Disease: A Meta-Analysis. *JVS J Vasc Surg* 47:461–469
 72. Mwipatayi B, Perera K, Daneshmand A, Daniel R, Wong J, Thomas S, Burrows S (2018) First-in-Man Experience of Self-expanding Nitinol Stents combined with Drug-Coated Balloon in the Treatment of Femoropopliteal Occlusive Disease. *Vascular* 26:3–11
 73. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F (2007) Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 45:5–67
 74. Pietzsch J, Geisler B, Garner A, Zeller T, Jaff M (2014) Economic Analysis of Endovascular Interventions for Femoropopliteal Arterial Disease: a Systematic Review and Budget Impact Model for the United States and Germany. *Catheter Cardiovasc Interv* 84:546–554
 75. Rosenfield K, Jaff M, White C, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger C, Brodmann M, Pilger E, Zeller T, Krishnan P, Gammon R, Müller-Hülsbeck S, Nehler M, Benenati J, Scheinert D (2015) Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *N Engl J Med* 337:145–153
 76. Scheinert D, Duda S, Zeller T, Krankenberg H, Ricke J, Bosiers M, Tepe G, Naisbitt S, Rosenfield K (2014) The LEVANT I (Lutonix Paclitaxel-coated Balloon for the Prevention of Femoropopliteal Restenosis) Trial for Femoropopliteal

- Revascularization: First-In-Human Randomized Trial of Low-Dose Drug-Coated Balloon versus Uncoated Balloon Angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 7:10–19
77. Scheinert D, Grummt L, Piorkowski M, Sax J, Scheinert S, Ulrich M, Werner M, Bausback Y, Braunlich S, Schmidt A (2011) A Novel Self-Expanding Intervoven Nitinol Stent for Complex Femoropopliteal Lesions: 24-month Result of the SUPERA SFA Registry. *J Endovasc Ther* 18:745–752
 78. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Sabeti S, Ahmadi R, Wagner O, Minar E (2004) Effect of Smoking on Restenosis During the 1st Year After Lower-Limb Endovascular Interventions. *Radiology* 231:831–838
 79. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Cejna M, Lammer J, Minar E (2006) Balloon Angioplasty versus Implantation of Nitinol Stents in the Superficial Femoral Artery. *N Engl J Med* 354:1879–1888
 80. Schlager O, Dick P, Sabeti S, Amighi J, Mlekusch W, Minar E, Schillinger M (2005) Long-Segment SFA Stenting - The Dark Sides: In-Stent-Restenosis, Clinical Deterioration and Stent Fractures. *J Endovasc Ther* 12:676–84
 81. Schneider P, Laird J, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, Micari A, Shishehbor M, Tepe G, Zeller T (2019) Mortality Not Correlated with Paclitaxel Exposure: An Independent Patient-Level Meta-Analysis of a Drug-Coated Balloon. *J Am Coll Cardiol* 73:2550–2563
 82. Selvin E, Erlinger T (2004) Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States. *Circulation* 110:738–743
 83. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L (1987) Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis After Transluminal Angioplasty. *N Engl J Med* 316:701–706
 84. Speck U, Scheller B, Abramjuk C, Breitwieser C, Dobberstein J, Boehm M, Hamm B (2006) Neointima Inhibition: Comparison of Effectiveness of Non-Stent-Based Local Drug Delivery and a Drug-Eluting Stent in Porcine Coronary Arteries. *Radiology* 240:411–418
 85. Surowiec S, Davies M, Eberly S, Rhodes J, Illig K, Shortell C, Lee D, Waldman D, Green R (2005) Percutaneous Angioplasty and Stenting of the Superficial Femoral Artery. *J Vasc Surg* 41:269–278
 86. Tepe G, Laird J, Schneider P, Brodmann M, Krishnan P, Micari A, Metzger C, Scheinert D, Zeller T, Cohen D, Snead D, Alexander B, Landini M, Jaff M (2015) Drug-Coated Balloon versus Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty for the Treatment of Superficial Femoral and Popliteal Peripheral Artery. *Circulation* 131:495–502
 87. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwälder U, Bérégi J, Claussen C, Oldenburg A, Scheller B, Speck U (2008) Local Delivery of Paclitaxel to Inhibit Restenosis during Angioplasty of the Leg. *N Engl J Med* 358:689–99
 88. Thieme M, von Bilderling P, Paetzel C, Karnabatidis D, Delgado J, Lichtenberg M (2017) The 24-Month Results of the Lutonix Global SFA Registry: Worldwide Experience with Lutonix Drug-Coated Balloon. *JACC Cardiovasc Interv* 10:1682–1690
 89. Treitl M, Strube H, Helmberger T, Reiser M (2008) Arterielle Verschlusskrankheit. *Radiol* 48:1022–1031

90. Uslu A, Zehir R, Alizade E, K p A, Bayram Z, Guner A, Barutcu S (2018) Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Lower Patency Rates Among Patients with Infrapopliteal Arterial Disease Undergoing Balloon Angioplasty. *Int J Cardiovasc Acad* 4:90-95
91. Vroegindeweyj D, Vos L, Tielbeek A, Buth J, van den Bosch H (1997) Balloon Angioplasty Combined with Primary Stenting versus Balloon Angioplasty Alone in Femoropopliteal Obstructions: A Comparative Randomized Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 20:420–425
92. Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher H, Tepe G, Dietz U, Hosten N, Hamm B, Spreck U, Ricke J (2008) Inhibition of Restenosis in Femoropopliteal Arteries: Paclitaxel-Coated versus Uncoated Balloon: Femoral Paclitaxel Randomized Pilot Trial. *Circulation* 118:1358–1365
93. Zeller T, Rastan A, Macharzina R, Tepe G, Kaspar M, Chavarria J, Beschoner U, Schwarzw lder U, Schwarz T, Noory E (2014) Drug-Coated Balloons versus Drug-Eluting Stents for Treatment of long Femoropopliteal Lesions. *J Endovasc Ther* 21:359–368
94. Zhao L, Zhu W, Zhang X, He D, Guo C (2017) Effect of Diabetes Mellitus on Long-Term Outcomes After Repeat Drug-Eluting Stent Implantation for In-Stent Restenosis. *BMC Cardiovasc Disord* 17:16
95. 2016 Instruction Guide - Lutonix 035 Drug Coated Balloon PTA Catheter- Instruction for Use. <http://www.bardpv.com/wp-content/uploads/2016/06/DW5159-01-Rev06-IFU-Lutonix-035-Model-9004-US.pdf>. Zugegriffen:16.02.2020
96. 2016 Presentation - Tacke J, Lammer J, Hausegger K, Schröder H, Sch rman K. DEB versus POBA for Postdilatation After SFA Stenting- the FREEWAY Trial. Presentation at LINC 2016.
97. 2017 Presentation - Deloose K. DCB + Stent in the SFA: 12-Month Results of the BIOLUX 4EVER Trial. Presented at: Charing Cross; April 25–27, 2017; London, United Kingdom.

7. Abkürzungsverzeichnis

ABI	Ankle- Brachial- Index
AFS	Arteria femoralis superficialis
APOP	Arteria poplitea
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMS	Bare Metal Stent
CT	Computertomographie
DAP	Dose Area Produkt
DEB	Drug Eluting Balloon
DES	Drug Eluting Stent
DET	Drug Eluting Technology
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ESC	European Society of Cardiology
KHK	Koronare Herzerkrankung
MRT	Magnetresonanztomographie
PACS	Picture Archiving and Communication System
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PSV- Wert	Peak Systolic Velocity
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
StBA	Statistisches Bundesamt
TASC	Trans Atlantic Inter-Society Consensus
TLR	Target Lesion Revascularization
WHO	Weltgesundheitsorganisation

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Endovaskuläre Revaskularisierungen der Interventionellen Radiologie des Universitätsklinikums Lübeck vom 23.01.2015 bis zum 10.08.2016
Abbildung 2	Aufbau des Lifestent® von Bard Peripheral Vascular
Abbildung 3	Schematische Darstellung des SUPERA® Stent von Abbott Vascular
Abbildung 4	Herstellerangabe zu Ballongrößen und entsprechend abgegebener Paclitaxeldosis in [mg]
Abbildung 5	Läsion vor der Intervention
Abbildung 6	Prädilatation mittels Armada PTA-Ballon
Abbildung 7	Nach Supera-Stent Implantation
Abbildung 8	Lutonix-DEB während Postdilatation
Abbildung 9	Endresultat mit einliegendem Super-Stent
Abbildung 10	ABI Veränderung nach 6 Monaten
Abbildung 11	ABI Veränderung nach 12 Monaten
Abbildung 12	Primäre Offenheit nach 12 Monaten
Abbildung 13	Sekundäre Offenheit nach 12 Monaten
Abbildung 14	Primäre und Sekundäre Offenheit in der Life-Gruppe nach 24 Monaten

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	PAVK-Klassifikation nach Fontaine und Rutherford
Tabelle 2	TASC Klassifikation
Tabelle 3	Durchmesser und Häufigkeit der verwendeten PTA-Katheter zur Prädilatation [mm]
Tabelle 4	Anzahl der verwendeten Stents
Tabelle 5	Durchmesser der verwendeten Stents [mm]
Tabelle 6	Anzahl der verwendeten DEBs
Tabelle 7	Durchmesser der verwendeten DEBs [mm]
Tabelle 8	Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in den untersuchten Gruppen
Tabelle 9	BMI in den untersuchten Gruppen
Tabelle 10	Läsionslänge der behandelten Gefäße [mm]
Tabelle 11	Einteilung der Läsionen in die TASC Klassifikation
Tabelle 12	Seite der betroffenen Läsion
Tabelle 13	Lokalisation des betroffenen Gefäßsegments
Tabelle 14	Läsionsart des betroffenen Gefäßes
Tabelle 15	Auftreten von Kalzifikation in betroffenen Gefäß
Tabelle 16	Gefäßdurchmesser des betroffenen Gefäßes [mm]
Tabelle 17	Anzahl der Gefäße beteiligt am distalen Ausstrom
Tabelle 18	Drahtpassage in den untersuchten Gruppen
Tabelle 19	Strahlenhygienische Angaben
Tabelle 20	Verschlusstechnik nach Intervention
Tabelle 21	ABI Veränderung der Life-Gruppe im Beobachtungszeitraum
Tabelle 22	ABI Veränderung der Supera-Gruppe im Beobachtungszeitraum

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Goltz für die Überlassung des Themas, sowie für seine wertvollen Ratschläge und Hilfestellungen, die zu der Entwicklung dieser Arbeit beigetragen haben. Ich danke ihm für seine Geduld und die freundliche Zusammenarbeit während der gesamten Dissertation.

Herrn Dr. Stahlberg möchte ich für seine stetige Verfügbarkeit als Ansprechpartner und für seine Hilfe bei der Gestaltung dieser Arbeit danken.

Ich danke Frau Gluth für ihre freundliche Unterstützung bei der Patientenakquise.

Weiterhin danke ich Leonard Jähig und seinen Eltern für jegliche Unterstützung bei der Formatierung dieser Dissertation und für die ermutigenden Worte in den letzten Jahren.

Bei Familie Kümpel bedanke ich mich herzlich für das Korrekturlesen. Bei meinem Bruder, Björn Allmendinger, bedanke ich mich ebenfalls für das Korrekturlesen und dafür, dass er immer ein tolles Vorbild war.

Der größte Dank geht an meine Mutter Cornelia Allmendinger, die mir stets Mut und Zuversicht in jeder Lebenssituation gibt und mir damit das Studium und diese Promotion ermöglicht hat.

Ann-Christin Ruth Allmendinger

Geboren am 22.06.1990 in Oldenburg

Adresse: Alfstraße 41, 23552 Lübeck

E-Mail: ac.allmendinger@gmail.com



Studium

Approbation als Ärztin 11/2018

Klinischer Studienabschnitt 2014 – 2018

Universität zu Lübeck

Vorklinischer Studienabschnitt 2011 – 2013

Universität zu Göttingen

Wahlfach

Plastische Chirurgie auf anatomischer Basis

Klinische Erfahrung

05/2019 – jetzt Assistenzärztin Innere Medizin, Curschmann-Klinik
Timmendorf

Praktisches Jahr

07/2018 – 10/2018 HNO, Rigshospitalet Kopenhagen

03/2018 – 07/2018 Innere Medizin, Sana Klinik Lübeck

11/2017 – 03/2018 Chirurgie, AK Bad Segeberg

Famulaturen

09/2016 Gastroenterologie, UKSH Lübeck

08/2016 Allgemeinmedizin, Hausarztpraxis Scharbeutz

03/2016 Pädiatrie, Kinderarztpraxis Lübeck

02/2016 Plastische Chirurgie, Handchirurgie Hamburg

08/2015 Plastische Chirurgie, St. James' Hospital Dublin

03/2015 Neurochirurgie, UKSH Lübeck

03/2015 Allgemeinmedizin Hausarztpraxis Lübeck