

Aus der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Virchow Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Reokklusionsprophylaxe mittels Paclitaxel (Taxol®)-  
beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter bei  
arteriosklerotisch bedingten Stenosen und Okklusionen der  
femoropoplitealen Arterien

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Bianka Reinkensmeier

aus Potsdam

Datum der Promotion: 05.06.2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>2</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>6</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>7</b>
1.1 PERIPHERE ARTERIELLE VERSCHLUSSKRANKHEIT (PAVK) .....	7
1.2 INTERVENTIONELLE THERAPIE DER PAVK .....	8
1.2.1 <i>Perkutane transluminale Angioplastie (PTA)</i> .....	9
1.2.2 <i>Stentimplantation</i> .....	12
1.3 MECHANISMEN DER RESTENOSE .....	14
1.4 ANWENDUNG VON PACLITAXEL (TAXOL®) UND SIROLIMUS ZUR REDUKTION DER RESTENOSERATE 15	
1.4.1 <i>Arzneimittelfreisetzende Stents (drug-eluting stents; DES)</i> .....	15
1.4.2 <i>Stentunabhängige Freisetzung von Wirkstoffen</i> .....	19
<b>2 FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>24</b>
<b>3 PATIENTEN UND METHODEN</b> .....	<b>25</b>
3.1 STUDIENDESIGN .....	25
3.1.1 <i>Primärer Endpunkt</i> .....	25
3.1.2 <i>Sekundäre Endpunkte</i> .....	26
3.1.3 <i>Sicherheitsrelevante Endpunkte</i> .....	27
3.2 PATIENTEN.....	27
3.2.1 <i>Einschlusskriterien</i> .....	27
3.2.2 <i>Ausschlusskriterien</i> .....	28
3.3 PACLITAXEL-BESCHICHTETE ANGIOPLASTIE-BALLONKATHETER.....	29
3.4 DIAGNOSTIK .....	29
3.5 INDIKATION ZUR PERKUTANEN TRANSLUMINALEN ANGIOPLASTIE.....	32
3.6 TECHNIKEN .....	32
3.6.1 <i>Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA)</i> .....	32
3.6.2 <i>Stentimplantation</i> .....	33
3.7 POSTINTERVENTIONELLE MEDIKATION .....	34
3.8 ERFOLGSKRITERIEN UND VERLAUFSBEOBACHTUNG.....	34
3.9 STATISTISCHE AUSWERTUNG UND EXTERNES MONITORING .....	35
<b>4 ERGEBNISSE</b> .....	<b>37</b>
4.1 STUDIENPOPULATION.....	37
4.1.1 <i>Verteilung der Patienten auf die Studiengruppen</i> .....	37
4.1.2 <i>Verteilung der Patienten auf die Studienzentren</i> .....	37
4.1.3 <i>Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien</i> .....	38
4.1.4 <i>Alter und Geschlecht der Patienten</i> .....	38

4.1.5	<i>Body Mass Index (BMI)</i> .....	39
4.1.6	<i>Risikofaktoren</i> .....	39
4.1.7	<i>Periphere Gefäßkrankungen</i> .....	40
4.1.8	<i>Amputationen</i> .....	41
4.1.9	<i>Koronare und cerebrale Gefäßkrankungen</i> .....	41
4.1.10	<i>Begleitmedikation</i> .....	42
4.2	STATUS DER STUDIENLÄSIONEN BEI STUDIENEINSCHLUSS .....	42
4.2.1	<i>Anzahl und Verteilung der Studienläsionen und Non-Studienläsionen</i> .....	42
4.2.2	<i>Lokalisation der Studienläsionen</i> .....	44
4.2.3	<i>Art der Studienläsion</i> .....	44
4.2.4	<i>Einteilung der Studienläsionen nach der TASC II Klassifikation</i> .....	47
4.3	STATUS DES STUDIENBEINES BEI STUDIENEINSCHLUSS .....	47
4.3.1	<i>Distaler Ausstrom bei Studieneinschluss</i> .....	47
4.3.2	<i>Tibio-brachialer Quotient (TBQ) bei Studieneinschluss</i> .....	48
4.3.3	<i>Rutherford-Stadium bei Studieneinschluss</i> .....	49
4.4	INTERVENTION.....	49
4.4.1	<i>Anzahl, Länge und Durchmesser der Studienballonkatheter</i> .....	50
4.4.2	<i>Paclitaxelfreisetzung</i> .....	51
4.4.3	<i>Nachdilatationen und Stentimplantation</i> .....	52
4.4.4	<i>Interventionsdauer und Dokumentation der Ergebnisse</i> .....	52
4.4.5	<i>Verschluss der Punktionsstelle</i> .....	53
4.4.6	<i>Technischer Erfolg der Intervention</i> .....	53
4.5	PERIINTERVENTIONELLE KOMPLIKATIONEN .....	53
4.6	TIBIO-BRACHIALER QUOTIENT 72 STUNDEN POSTINTERVENTIONELL.....	54
4.7	6-MONATS-FOLLOW-UP .....	54
4.7.1	<i>Follow-up-Intervall</i> .....	56
4.7.2	<i>Primäre Offenheitsrate der Studienläsion</i> .....	56
4.7.3	<i>Binäre Restenoserate der Studienläsion</i> .....	57
4.7.4	<i>Referenzdiameter des Studiengefäßes</i> .....	57
4.7.5	<i>Minimaler Lumendurchmesser (MLD) der Studienläsionen</i> .....	58
4.7.6	<i>Late Lumen Loss (LLL)</i> .....	58
4.7.7	<i>Reinterventionen in der Studienläsion (TLR - Target Lesion Revascularization) im Follow-up-Intervall</i> .....	59
4.7.8	<i>Tibio-brachialer Quotient (TBQ)</i> .....	59
4.7.9	<i>Rutherford-Stadium</i> .....	61
4.7.10	<i>Amputationen im Follow-up-Intervall</i> .....	62
4.7.11	<i>Gefäßstatus</i> .....	62
4.7.12	<i>Distaler Ausstrom</i> .....	64
4.7.13	<i>Serious Adverse Events (SAEs) im Follow-up-Intervall</i> .....	65
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>67</b>

5.1	DERZEITIGES THERAPEUTISCHES KONZEPT FÜR FEMOROPOPLITEALE STENOSEN UND OKKLUSIONEN .....	67
5.2	LANGZEITERGEBNISSE NACH PTA UND STENTIMPLANTATION IM FEMOROPOPLITEALEN STROMGEBIET .....	68
5.3	PACLITAXEL-BESCHICHTETE ANGIOPLASTIE-BALLONKATHETER.....	72
5.4	VERGLEICH DER ERGEBNISSE DER VORLIEGENDEN STUDIE MIT ANDEREN STUDIENERGEBNISSEN	75
5.4.1	<i>Technischer Erfolg</i> .....	75
5.4.2	<i>Stentimplantation</i> .....	76
5.4.3	<i>Periinterventionelle Komplikationen</i> .....	76
5.4.4	<i>Angiographisches Follow-up</i> .....	77
5.4.5	<i>Klinisches Follow-up</i> .....	81
5.4.6	<i>Verträglichkeit der Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter</i> .....	86
5.5	KRITIKPUNKTE .....	88
5.6	AUSBLICK.....	89
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>90</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>92</b>
<b>8</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>104</b>
	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>108</b>
	<b>PUBLIKATIONS LISTE .....</b>	<b>109</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>109</b>

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der Erfolg der perkutanen transluminalen Angioplastie in peripheren Arterien wird durch hohe Restenoseraten limitiert. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter zur Behandlung arteriosklerotisch bedingter Stenosen und Okklusionen der femoropoplitealen Arterien zu untersuchen.

**Methoden:** Insgesamt wurden 87 Patienten in diese prospektive Multicenterstudie eingeschlossen. Es erfolgte randomisiert eine Behandlung mit unbeschichteten Ballonkathetern (N = 42) oder Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern (N = 45). Primärer Endpunkt war der Late Lumen Loss (LLL) nach sechs Monaten.

**Ergebnisse:** Bei Studieneinschluss wiesen beide Gruppen ähnliche demographische Daten und Läsionscharakteristika auf, z. B. durchschnittliche Läsionslänge (5,7 cm versus 6,1 cm), Stenosegrad ( $84\% \pm 11\%$  versus  $84\% \pm 16\%$ ) und Anteil an Restenosen (36% versus 33%). Zum 6-Monats-Follow-up wurde eine Angiographie bei 31 der 45 Patienten in der Paclitaxel-Gruppe und 34 der 42 Patienten in der Kontrollgruppe durchgeführt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten Patienten, welche mit Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern behandelt wurden, einen geringeren LLL ( $1,0 \pm 1,1$  mm versus  $0,5 \pm 1,1$  mm;  $p = 0,031$ ) und eine niedrigere binäre Restenoserate (47,1% versus 19,4%;  $p = 0,035$ ). Die Revaskularisationsrate in der Studienläsion zum 6-Monats-Follow-up betrug 3 von 45 (6,7%) in der Paclitaxel-Gruppe und 14 von 42 (33,3%) in der Kontrollgruppe ( $p = 0,0024$ ). Patienten, die mit Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern behandelt wurden, wiesen eine stärkere Verbesserung des Rutherford-Stadiums im Vergleich zur Kontrollgruppe auf ( $p = 0,045$ ). Bezüglich des Knöchel-Arm-Index zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Unerwünschte Ereignisse, welche auf die Paclitaxel-Beschichtung zurück zu führen waren, traten nicht auf.

**Fazit:** Die Anwendung Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter bei arteriosklerotisch bedingten Stenosen und Okklusionen der femoropoplitealen Arterien führte zu einer signifikanten Senkung LLL und der binären Restenoserate. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Paclitaxel-Beschichtung beobachtet.

## Abstract

**Background:** The success of percutaneous transluminal angioplasty in peripheral arteries is limited by high restenosis rates. The aim of the present study was to evaluate the safety and efficacy of paclitaxel-coated angioplasty balloons for the treatment of femoropopliteal peripheral artery disease.

**Methods:** A total of 87 patients were enrolled in this prospective multicenter study and randomized to treatment with either conventional uncoated balloons (n = 42) or paclitaxel-coated balloon catheters (n = 45). The primary end point was late lumen loss at 6 month.

**Results:** At baseline demographics and lesion characteristics were similar in both groups, e.g. mean lesion length (5.7 cm versus 6.1 cm), degree of stenosis ( $84\% \pm 11\%$  versus  $84\% \pm 16\%$ ) and proportion of restenotic lesions (36% versus 33%). Angiography at 6-month follow-up was performed in 31 of 45 patients in the paclitaxel-group and 34 of 42 patients in the control group. Compared to the control group, the group treated with paclitaxel-coated balloons exhibited less late lumen loss ( $1.0 \pm 1.1$  mm versus  $0.5 \pm 1.1$  mm;  $p = 0.031$ ) and fewer binary restenoses rate (47.1% versus 19.4%;  $p = 0.035$ ). The rate of revascularisation of target lesions at 6 month was 3 of 45 (6.7%) in the paclitaxel-coated balloon group and 14 of 42 (33.3%) in the control group ( $p=0.0024$ ). Patients treated with the paclitaxel-coated balloons showed a greater improvement in Rutherford class compared to control subjects ( $p = 0.045$ ). The improvement in ankle brachial index was not different between the two groups. There were no paclitaxel-related adverse events reported.

**Conclusion:** Use of paclitaxel-coated balloon catheters for the treatment of femoropopliteal peripheral artery disease was associated with significant reductions in late lumen loss and binary restenosis at 6 month. No adverse events related to the paclitaxel-coating were observed.

# 1 Einleitung

## 1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

Als periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) wird eine arterielle Durchblutungsstörung der Extremitäten aufgrund von Stenosen oder Okklusionen peripherer Arterien bezeichnet, die zu einer Ischämie in den betroffenen Geweben führt <sup>1</sup>.

Die Prävalenz der PAVK betrug in der Framingham Offspring Study 3,9% bei Männern und 3,3% bei Frauen <sup>2</sup>. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit an und beträgt in der amerikanischen Bevölkerung bei einem Alter  $\geq 70$  Jahre 14,5% <sup>3</sup>. Männer sind in jedem Lebensalter häufiger betroffen als Frauen<sup>4</sup>. Die PAVK manifestiert sich häufig im Rahmen einer systemischen Arteriosklerose und ist daher mit einem erheblichen Risiko für kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkte oder cerebrale Ischämien vergesellschaftet <sup>5,6</sup>. Die koronare Herzkrankheit stellt mit 40-60% die häufigste Todesursache der PAVK-Patienten dar <sup>7</sup>. Die PAVK ist zu 95% arteriosklerotisch bedingt. Entzündliche, genetische und traumatische Ursachen liegen in etwa 5% der PAVK-Fälle vor <sup>8</sup>.

Infolge des Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und – nachfrage kommt es in der betroffenen Extremität zu trophischen Hautveränderungen, Kälte und Blässe, ischämisch bedingtem Gehschmerz (Claudicatio intermittens), Nekrosen oder Gangrän. Bei nur geringgradiger Stenosierung oder guter Kollateralisierung der arteriosklerotischen Läsion können die Patienten auch asymptomatisch bleiben <sup>1,9</sup>. Je nach klinischer Symptomatik wird die PAVK in die Stadien von I-IV nach Fontaine oder 0-6 nach Rutherford eingeteilt <sup>10</sup>.

Risikofaktoren für die Entstehung und das Fortschreiten der PAVK sind Alter, männliches Geschlecht, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Niereninsuffizienz <sup>3,4,7</sup>. Erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) und Homocysteins werden ebenfalls als Risikofaktoren für eine PAVK diskutiert <sup>7</sup>. Das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Risikofaktoren führt zu einer Erhöhung des relativen Risikos für die Entstehung der PAVK <sup>11</sup>.

Die Diagnose der PAVK erfolgt mittels Anamnese und Inspektion der Extremitäten sowie Palpation und Auskultation peripherer Pulse. Als weitere nicht invasive Untersuchungsmethoden stehen sowohl der standardisierte Laufbandtest (3,3 km/h bei 12% Steigung) und die Bestimmung des tibio-brachialen-Quotienten (TBQ) als auch die Dopplersonographie und die farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) zur Verfü-

gung. Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) ist der Goldstandard zur Darstellung arteriosklerotischer Läsionen der Gefäße und bietet gleichzeitig einen Rahmen für therapeutische Interventionen<sup>7,11,12</sup>.

Zur Behandlung der PAVK stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Konservative therapeutische Ansätze sind die medikamentöse Behandlung der Risikofaktoren, die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern sowie das Gehtraining zur Verbesserung der Durchblutung und Förderung der Kollateralenbildung. Als invasive Revaskularisierungsmaßnahmen stehen neben der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) und Stentimplantation operativ-rekonstruktive Maßnahmen (Thrombendarteriektomie, Bypassoperationen) zur Verfügung<sup>7,11</sup>. Neuere Therapieansätze wie arzneimittelfreisetzende Stents (DES - Drug Eluting Stents), Brachytherapie und Stentgrafts sind aktuell Gegenstand zahlreicher klinischer Studien<sup>13-16</sup>.

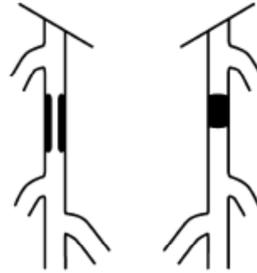
## **1.2 Interventionelle Therapie der PAVK**

Eine interventionelle Therapie der PAVK ist bei Patienten mit chronischer Extremitätenischämie und bei Patienten mit Claudicatio intermittens nach Versagen konservativer Therapieansätze indiziert<sup>7,11</sup>. Die TASC (TransAtlantic Inter-Society Consensus) Arbeitsgruppe, welche sich aus 16 international anerkannten Fachgesellschaften und führenden Ärzten zusammensetzt, hat im Jahr 2000 nach Analysen der aktuellen Datenlage Richtlinien zur interventionellen Therapie der PAVK veröffentlicht und diese 2007 erneut überarbeitet. Im Hinblick auf mögliche Therapieoptionen werden vier Läsionstypen (A, B, C, D) im iliakalen und femoropoplitealen Stromgebiet unterschieden<sup>7,11</sup>. Während für die Behandlung von Typ A Läsionen endovaskuläre Verfahren empfohlen werden, stellen operative Maßnahmen die Therapie der Wahl bei Typ D Läsionen dar. Für Läsionen vom Typ B sollte endovaskulären Verfahren der Vorzug gegeben werden, während chirurgische Verfahren vorrangig zur Behandlung von Typ C Läsionen empfohlen werden. Bei der Wahl therapeutischer Optionen für TASC Typ B und C Läsionen sollten neben den Begleiterkrankungen und Wünschen des Patienten, die Erfahrung des Operators berücksichtigt werden<sup>7</sup>.

Abbildung 2: Femoropopliteale Läsionstypen nach TASC 2007 <sup>7</sup>

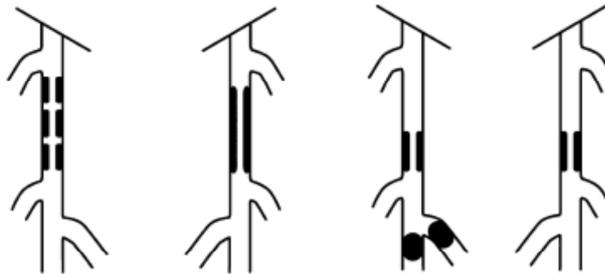
Type A lesions

- Single stenosis  $\leq 10$  cm in length
- Single occlusion  $\leq 5$  cm in length



Type B lesions:

- Multiple lesions (stenoses or occlusions), each  $\leq 5$  cm
- Single stenosis or occlusion  $\leq 15$  cm not involving the infrageniculate popliteal artery
- Single or multiple lesions in the absence of continuous tibial vessels to improve inflow for a distal bypass
- Heavily calcified occlusion  $\leq 5$  cm in length
- Single popliteal stenosis



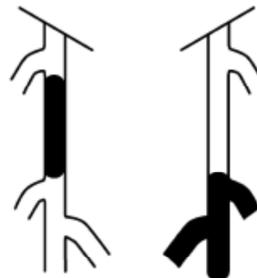
Type C lesions

- Multiple stenoses or occlusions totaling  $> 15$  cm with or without heavy calcification
- Recurrent stenoses or occlusions that need treatment after two endovascular interventions



Type D lesions

- Chronic total occlusions of CFA or SFA ( $> 20$  cm, involving the popliteal artery)
- Chronic total occlusion of popliteal artery and proximal trifurcation vessels



2. TASC classification of femoral popliteal lesions. CFA – common femoral artery; SFA – superficial femoral artery.

### 1.2.1 Perkutane transluminale Angioplastie (PTA)

Die perkutane transluminale Angioplastie, mit oder ohne Stentimplantation, hat einen festen Platz in der Behandlung arteriosklerotisch bedingter Stenosen und Okklusionen arterieller Gefäße. Vorteile dieses Verfahrens sind eine hohe technische Erfolgsrate und der geringe Prozentsatz interventionsbedingter Komplikationen.

Trotz guter initialer Interventionsergebnisse sind die mittel- und langfristigen Offenheitsraten in der Arteria femoralis superficialis (AFS) und Arteria poplitea (APOP) nach PTA nicht befriedigend. Die technische Erfolgsrate der PTA beträgt in klinischen Studien zwischen 98% und 100% für Stenosen und zwischen 81% und 94% für Okklusionen<sup>7,17-19</sup>. Der initiale Erfolg der PTA wird jedoch durch die hohe Rate an Restenosen gemindert, welche zu einer erneuten Beschwerdesymptomatik führen und Reinterventionen notwendig machen. In klinischen Studien sind bereits im ersten Jahr postinterventionell Restenosen in 39% bis 63% der Läsionen beobachtet worden<sup>20-23</sup>. Ursächlich dafür sind die hämodynamischen Bedingungen und der hohe periphere Widerstand in der AFS. Aufgrund ihrer anatomischen Lokalisation und der Länge von 25-35 cm ist die AFS starker mechanischer Beanspruchung ausgesetzt<sup>24</sup>. Der periphere Widerstand ist durch Muskelkompression und die distale Verzweigung in drei kleinkalibrige Unterschenkelgefäße besonders hoch<sup>25</sup>.

In klinischen Studien wurden mehrere Faktoren gefunden, die die Langzeitergebnisse nach einer PTA beeinflussen. Eine Rolle spielen hierbei unter anderem die Art der Symptomatik (Claudicatio intermittens oder kritische Ischämie), die Art und Länge der Läsion, der distale Ausstrom in die Unterschenkelarterien sowie die Begleiterkrankungen des Patienten<sup>7</sup>.

Patienten, die aufgrund einer kritischen Ischämie behandelt wurden, wiesen in klinischen Studien im Vergleich zu Patienten mit Claudicatio intermittens schlechtere Offenheitsraten auf<sup>26-28</sup>. Die Therapie arterieller Stenosen zeigt bessere Langzeitergebnisse als die von Okklusionen<sup>19,26,28</sup>. In zahlreichen Studien konnten bei der Therapie fokaler Stenosen bessere mittel- und langfristige Interventionsergebnisse als in langstreckigen Läsionen erzielt werden<sup>26,27,29,30</sup>. Surowiec et al. fanden in einer retrospektiven Auswertung von 329 Patienten mit PTA und/oder Stentimplantation in der AFS eine signifikante Abhängigkeit zwischen der primären Offenheit nach sechs Monaten und dem Läsionstyp nach TASC Klassifikation. In TASC Typ C und D Läsionen wurde eine signifikant höhere Rate an Reokklusionen ermittelt<sup>19</sup>. Ein distaler Ausstrom über lediglich ein offenes Unterschenkelgefäß, oder das Fehlen offener Unterschenkelgefäße sind ebenfalls mit einem schlechteren Behandlungserfolg assoziiert<sup>17,27,31,32</sup>. An Diabetes mellitus erkrankte Patienten wiesen in Studien ebenfalls schlechtere Offenheitsraten nach PTA auf<sup>17, 20,26,33</sup>.

Die TASC veröffentlichte 2007 die zusammengefassten Ergebnisse für PTA in femoropoplitealen Arterien. Die Offenheitsraten nach ein, drei und fünf Jahren betragen 77%, 61% und 55% für Stenosen und 65%, 48% und 42% für Okklusionen<sup>7</sup>. In einer Metaanalyse lagen die Restenoseraten nach PTA in Läsionen mit einer durchschnittlichen Länge von < 4,5 cm im Nachbeobachtungszeitraum von 9-24 Monaten bei 45,3%<sup>34</sup>. Krankenberg et al. untersuchten bei 244 Patienten die binäre Restenoserate in kurzstreckigen femoropoplitealen Läsionen. Nach zwölf Monaten betrug die Restenoserate 38,6% und 31,7% nach Ballonangioplastie bzw. nach Implantation von Nitinol-Stents<sup>21</sup>.

Vor allem in langen und komplexen Läsionen sind die Langzeitergebnisse nach Ballondilatation nicht zufriedenstellend. Nach PTA in langstreckigen femoropoplitealen Läsionen von durchschnittlich 9,3 cm Länge beobachteten Schillinger et al. Restenoseraten von 43%, 63% und 69,2% nach 6, 12 und 24 Monaten<sup>22,35</sup>. In einer Studie von Pokrajek et al. mit einer durchschnittlichen Läsionslänge von 10,3 cm wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet<sup>16</sup>. In der SUPER-Studie betrugen die primären Offenheitsraten bei einer durchschnittlichen Läsionslänge von > 11,0 cm 45,9% und 42,6% nach primärer Stentimplantation bzw. Ballonangioplastie<sup>20</sup>.

Im Gegensatz zu Interventionen im femoropoplitealen Stromgebiet wurden in Studien in den Iliakalgefäßen bessere Langzeitergebnisse nach PTA beobachtet. Die TASC ermittelte eine primäre Offenheitsrate von 86%, 82% und 71%, ein, drei und fünf Jahre nach PTA in 2.222 Extremitäten<sup>7</sup>. In einer retrospektiven Analyse von 109 Patienten mit PTA in iliakalen Okklusionen wurden primäre Offenheitsraten von 73% nach fünf Jahren nachgewiesen<sup>36</sup>. Nach primärer Stentimplantation in iliakalen Stenosen und Okklusionen beobachteten Kondo et al. primäre Offenheitsraten von 91% bzw. 89% nach zwei Jahren<sup>37</sup>.

Die Restenoserate nach PTA in infrapoplitealen Gefäßen ist höher als im femoropoplitealen Stromgebiet. In einer großen Metaanalyse von insgesamt 3.789 Patienten lag die primäre Offenheitsrate nach einem Jahr bei 57,7% nach Ballonangioplastie und bei 61% nach primärer Stentimplantation. Die Beinerhaltungsrate war bei primärer Stentimplantation nach einem Jahr signifikant höher als nach Ballonangioplastie allein (88,6% versus 94,4%)<sup>38</sup>. Razavi et al. veröffentlichten eine Reinterventionsrate in der Studienläsion (target lesion revascularisation; TLR) von 8,1% nach Ballonangioplastie und 2,2% nach Stentimplantation innerhalb von 30 Tagen postinterventionell<sup>39</sup>. Die infrapopliteale PTA dient vor allem der Verbesserung des distalen Ausstroms

nach femoropoplitealer PTA, Stentimplantation oder Bypasschirurgie bei Patienten mit chronischer kritischer Extremitätenischämie <sup>11</sup>.

### 1.2.2 Stentimplantation

Die Implantation von Stents ist nach PTA mit unbefriedigenden Resultaten infolge flussbehindernder Dissektionen, Residualstenosen oder elastischem Recoil indiziert <sup>7</sup>. Durch die Stentimplantation kann ein früher elastischer Recoil der Zielläsion verhindert und das negative arterielle Remodeling langfristig unterbunden werden. Jedoch werden vor allem in den ersten drei bis neun Monaten postinterventionell in-Stent Restenosen infolge Neointimahyperplasie beobachtet <sup>11</sup>.

Die Anwendung von Edelstahlstents in der AFS lieferte wenig überzeugende Ergebnisse. Die Offenheitsrate nach Implantation von Wallstents (Boston Scientific, Natick, Md., USA) und Palmaz-Stents (Cordis, Miami, Fla., USA) in kurzstreckigen Läsionen der AFS betrug in Untersuchungen zwischen 22% und 61% nach 12 Monaten. In mehreren klinischen Studien konnten keine höheren Offenheitsraten nach primärer Implantation von Palmaz- oder Strecker-Stents im Vergleich zur PTA mit selektiver Stentimplantation nachgewiesen werden <sup>40-43</sup>.

Es konnten jedoch höhere primäre Offenheitsraten zwischen 63% und 81% nach zwölf Monaten durch den Einsatz selbstexpandierender Nitinol-Stents (z. B. Smart Stents, Cordis) bei der Behandlung arteriosklerotischer Stenosen und Okklusionen der femoropoplitealen Gefäße erzielt werden <sup>21,22,44,45</sup>. Nitinol-Stents bestehen aus einer Nickel-Titan-Legierung und weisen eine hohe Elastizität und Formreversibilität nach externer Kompression auf <sup>46</sup>. In einer Studie von Sabeti et al. hatten Patienten nach Implantation von Nitinol-Stents ein signifikant vermindertes Risiko für Restenosen gegenüber der Patientengruppe, die mit Edelstahlstents behandelt wurde <sup>47</sup>. In der DURABILITY I- und II-Studie betrug die primäre Offenheitsrate zwölf Monate nach primärer Implantation von Nitinol-Stents in femoropoplitealen Läsionen von durchschnittlich 8,9 cm und 9,6 cm Länge 67,7% und 72,2% <sup>48,49</sup>. Laird et al. veröffentlichten ähnliche Offenheitsraten nach primärer Implantation von Nitinol-Stents in Läsionen von durchschnittlich 6,7 cm Länge <sup>50</sup>. In mehreren randomisierten Studien wurden die Offenheitsraten nach primärer Implantation selbstexpandierender Nitinol-Stents mit PTA und selektiver Implantation von Nitinol-Stents verglichen <sup>20-22,45,51</sup>. In der ABSOLUTE-Studie wurden 12 und 24 Monate postinterventionell in langstrecki-

gen Läsionen signifikant geringere Restenoseraten nach primärer Implantation von Nitinol-Stents im Vergleich zur PTA mit selektiver Stentimplantation nachgewiesen (37,0% und 45,7% versus 63,0% und 69,2%). Für die Autoren stellen Nitinol-Stents eine sinnvolle Alternative zur Bypass-Chirurgie bei Patienten mit langstreckigen Läsionen und Kontraindikationen für einen chirurgischen Eingriff dar <sup>22</sup>. Auch in der RESILIENT-Studie konnte eine signifikante Verbesserung der primären Offenheitsrate nach primärer Implantation von Nitinol-Stents im Vergleich zu PTA mit selektiver Stentimplantation nach zwölf Monaten beobachtet werden (81,3% versus 36,7%,  $p < 0,0001$ ) <sup>44</sup>. Bis zu drei Jahre postinterventionell zeigten die Patienten nach primärer Nitinol-Stentimplantation eine signifikant niedrigere TLR im Vergleich zur PTA-Gruppe <sup>51</sup>. Dagegen konnten Krankenberg et al. nach zwölf Monaten in kurzstreckigen Läsionen der AFS (< 10 cm) keinen signifikanten Unterschied in der Restenoserate zwischen beiden Gruppen nachweisen. Im Vergleich zu vorangegangenen Studien diskutieren die Autoren die geringere Läsionslänge als Ursache der fehlenden Signifikanz <sup>21</sup>. Auch in langstreckigen (5-22 cm) und hauptsächlich okkludierten Läsionen der AFS konnten Chalmers et al. ebenfalls keine signifikante Reduktion der Restenoserate nach primärer Implantation von Nitinol-Stents gegenüber PTA mit selektivem Stenting erreichen. Die primären Offenheitsraten nach zwölf Monaten betragen jeweils nur 45,9 und 42,6%, jedoch bei einem Anteil von Okklusionen von > 90% des Patientenkollektivs und einer durchschnittlichen Läsionslänge von 83,9 mm in der Stentgruppe, welche signifikant höher als in der PTA-Gruppe lag <sup>20</sup>.

In mehreren Studien wurden nach Implantation selbstexpandierender Nitinol-Stents jedoch Stentbrüche beobachtet <sup>21,44,52-54</sup>. Duda et al. fanden Stentbrüche bei 18,2% der Studienpatienten sechs Monate nach Implantation von Nitinol-Stents in die AFS. Die betroffenen Patienten waren klinisch jedoch beschwerdefrei <sup>52</sup>. Bei Röntgenuntersuchungen aller Patienten, die selbstexpandierende Nitinol-Stents in der Medizinischen Klinik II in Erlangen erhalten hatten, entdeckten Scheinert et al. eine Gesamtrate an Stentbrüchen von 37,2%. Vor allem in langstreckigen Stenosen und bei Implantation multipler, sich überlappender Stents kam es dabei signifikant häufiger zu Stentbrüchen <sup>54</sup>. Im Gegensatz zu anderen Studien <sup>21,44,52,53</sup> beobachteten die Autoren eine signifikante Reduktion der primären Offenheit bei Patienten mit Stentbrüchen. In mehr als zwei Dritteln der Fälle war der Stentbruch mit einer Restenose oder Reokklusion des betroffenen Segmentes assoziiert. In neueren klinischen Studien mit weiter entwickelten Nitinol-Stents liegt die Rate an Stentbrüchen bei bis zu 3,1% nach zwölf Monaten und damit deutlich unter denen älterer Studien <sup>49,50,55</sup>.

### 1.3 Mechanismen der Restenose

Eine Restenose ist definiert als erneute  $\geq 50\%$ ige Einengung des Gefäßdurchmessers der therapierten Läsion und kann innerhalb weniger Wochen bis Monate postinterventionell auftreten<sup>56</sup>. Für die Restenosierungsprozesse nach erfolgreicher PTA werden drei Hauptmechanismen verantwortlich gemacht<sup>56-60</sup>.

1. Früher elastischer Recoil
2. Neointimahyperplasie
3. Negatives arterielles Remodeling

Die elastischen Wandanteile arterieller Gefäße führen unmittelbar nach Ballonkatheterdilatation zu einem Recoil, der zu einer frühen Abnahme des Lumendurchmessers führt<sup>56,57</sup>. Die im Rahmen der Dilatation aufgetretenen Dehnungen und Einrisse der Media und Adventitia sowie die mechanische Verletzung des Endothels rufen eine entzündliche Gewebsreaktion und Thrombusbildung hervor. Die inflammatorische Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, vor allem Plättchenwachstumsfaktor (platelet derived growth factor, PDGF), fibroblast growth factor (FGF), IGF-1, TGF- $\beta$  und epidermalen Wachstumsfaktor (epidermal growth factor, EGF) haben eine chemotaktische und proliferationsfördernde Wirkung auf die glatten Gefäßmuskelzellen (vascular smooth muscle cells, VSMC)<sup>56,61,62</sup>. Es kommt zu einer Migration der VSMC aus der Media und Myofibroblasten aus der Adventitia in das Gefäßlumen<sup>61</sup>. Aus der intraluminalen Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen und der Sekretion extrazellulärer Matrix resultiert die Bildung der Neointima<sup>56,62</sup>. In einem chronischen Prozess, ausgelöst durch die mechanische Schädigung der Gefäße im Rahmen der Intervention, kommt es im weiteren Verlauf zu einer Fibrosierung und Schrumpfung der Gefäßwände, die als negatives arterielles Remodeling bezeichnet werden und zu einer zusätzlichen Verengung des Lumendurchmessers führen<sup>59,63</sup>.

Durch die Implantation von Stents in die Zielläsion wird ein elastischer Recoil verhindert und das negative arterielle Remodeling des Gefäßes langfristig unterbunden<sup>57,58</sup>. Im Vergleich zur PTA führen Stents jedoch zu einer verstärkten Neointimahyperplasie als Reaktion auf einen Entzündungsprozess im Bereich der Stentstreben<sup>58</sup>. Die Neointimahyperplasie wird daher als Hauptmechanismus der in-Stent Restenose angesehen<sup>60,64</sup>.

## 1.4 Anwendung von Paclitaxel (Taxol®) und Sirolimus zur Reduktion der Restenoserate

### 1.4.1 Arzneimittelfreisetzende Stents (drug-eluting stents; DES)

Die Stentimplantation ist aufgrund guter Ergebnisse zum Standard in der perkutanen transluminalen coronaren Angioplastie (PTCA) geworden. Problematisch sind jedoch in-Stent Restenosen, welche den Langzeiterfolg dieser Therapie limitieren. Der Versuch, die Restenoserate durch systemische Applikation von Sirolimus oder Paclitaxel zu reduzieren, erbrachte keine zufriedenstellenden Ergebnisse<sup>65-67</sup>. Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich, dass durch die systemische Applikation des Pharmakons keine ausreichend hohe Dosis des Wirkstoffes in der Zielläsion erreicht wird. Durch die Verwendung von arzneimittelfreisetzenden Stents (drug-eluting stents; DES) ist es möglich, hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen über einen längeren Zeitraum in der Läsion aufrecht zu erhalten. Gleichzeitig wird durch eine lokale Applikationsform die Rate an systemischen Nebenwirkungen gesenkt<sup>68</sup>. Ansatzpunkt der DES ist die Hemmung der glatten Gefäßmuskelzellen, die durch Proliferation und Sekretion extrazellulärer Matrix zur Bildung der Neointimahyperplasie führen und ursächlich für die in-Stent Restenose sind<sup>69,70</sup>.

In den letzten Jahren waren zahlreiche Wirkstoffe Gegenstand klinischer Studien. Daten liegen vor allem für Paclitaxel und Sirolimus sowie dessen Derivate vor<sup>52,71-73</sup>.

#### 1.4.1.1 Sirolimus-freisetzende Stents

Sirolimus ist ein Immunsuppressivum, welches zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation eingesetzt wird<sup>74</sup>. Es hemmt die Proliferation von T-Lymphozyten sowie die Proliferation und Migration glatter Gefäßmuskelzellen<sup>75,76</sup>.

In zahlreichen klinischen Studien wurde der Einfluss von Sirolimus-freisetzenden Stents auf die Reduktion der in-Stent Restenoserate untersucht<sup>53,73,77-79</sup>. Nach Implantation von Sirolimus-freisetzenden Stents in koronaren Läsionen konnte in randomisierten Studien eine signifikante Reduktion der Restenoserate und des LLL im Vergleich zu unbeschichteten Stents nachgewiesen werden<sup>77-79</sup>.

Nach vielversprechenden Ergebnissen in den Koronararterien wurde im Rahmen der Studien SIROCCO I und II erstmals die Wirksamkeit Sirolimus-freisetzender Stents in femoropoplitealen Arterien untersucht. In der Studie SIROCCO I und II wurden Sirolimus-freisetzende SMART Nitinol-Stents mit unbeschichteten Nitinol-Stents (SMART Control, Cordis, Warren, NJ, USA) verglichen. Bezüglich angiographischer Parameter wie Restenoserate, LLL und MLD (Minimaler Lumendiameter) konnte in beiden Studien sechs Monate nach Stentimplantation kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen festgestellt werden<sup>52,53</sup>. Auch die Langzeitergebnisse beider Studien zeigen nach durchschnittlich 24 Monaten keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Studiengruppen. Ursächlich dafür ist nach Meinung der Autoren die unerwartet niedrige Restenoserate in der Gruppe mit den unbeschichteten Stents<sup>73</sup>. Im Vergleich zu Sirolimus-freisetzenden Stents, welche in Koronararterien eingesetzt werden (Cypher, Cordis Corporation) war die Sirolimuskonzentration der in den SIROCCO-Studien verwendeten Stents deutlich niedriger. Zudem wiesen die Stents eine andere Freisetzungskinetik auf. Im Vergleich zum Cypher-Stent wurde der Wirkstoff in der SIROCCO-Studie größtenteils schon innerhalb der ersten sieben Tage nach Implantation freigesetzt<sup>13</sup>. Lammer et al. untersuchten an 104 Patienten erstmals einen Everolimus-freisetzenden Nitinol-Stent im femoropoplitealen Stromgebiet. Durch ein Matrixpolymer wurde Everolimus verzögert freigesetzt, so dass 80% des Wirkstoffes innerhalb der ersten 90 Tage nach Stentimplantation abgegeben wurden. Die Everolimusdosis von 225 µg/cm<sup>2</sup> Stentoberfläche lag zudem deutlich über der bei koronarer Stentimplantation verwendeten Dosis. Bei einer durchschnittlichen Läsionslänge von 9,0 ± 4,3 cm lag die Restenoserate sechs Monate postinterventionell bei 14%. Die primäre Offenheitsrate lag bei 94% und 68% nach sechs und zwölf Monaten<sup>13</sup>. Im Vergleich zu anderen Studien, in denen unbeschichtete Nitinol-Stents implantiert wurden<sup>22,49</sup>, zeigte sich jedoch auch für den Everolimus-freisetzenden Stent keine Verbesserung der primären Offenheitsrate.

#### 1.4.1.2 Paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>)-freisetzende Stents

Der Wirkstoff Paclitaxel wurde 1963 im Rahmen des National Cancer Institute Programs in der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) entdeckt<sup>80</sup>. Durch Bindung an die β-Tubulin-Untereinheit der Mikrotubuli, führt Paclitaxel zu einer Stabilisierung der Mikrotubulstruktur<sup>81,82</sup>. Die unter Paclitaxeeinfluss gebildeten Mikrotubuli sind stabiler gegenüber Depolymerisation<sup>83</sup>. Unter der Einwirkung von

Taxol® kommt es so zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen polymerisierten Mikrotubuli und Tubulindimeren hin zu einer verstärkten Polymerisationsreaktion<sup>83,84</sup>. Aus der Bildung stabiler, funktionsuntüchtiger Mikrotubuli resultiert ein Arrest der Zelle am Übergang der G0/G1- oder G2/M-Phase des Zellzyklus sowie die Störung weiterer mikrotubuliabhängiger Zellfunktionen wie intrazellulärer Transport, Aufrechterhaltung der Zellform und Signaltransduktion<sup>85,86</sup>.

Paclitaxel findet allein oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika Anwendung in der Tumorthherapie<sup>87,88</sup> und wird ebenfalls als Beschichtung auf Stents und Angioplastie-Ballonkathetern zur Reduktion der Neointimaprolieration nach PTA eingesetzt<sup>55,67,89-91</sup>.

Unter der Therapie mit Paclitaxel (Taxol®) kann es zu Typ I-allergischen Reaktionen mit Dyspnoe, Bronchospasmen, Urtikaria und Hypotension kommen. Weiterhin werden häufiger reversible Beeinträchtigungen des hämatopoetischen Systems in Form von Neutropenie, Anämie oder Thrombozytopenie beobachtet. Eine weitere Nebenwirkung von Taxol® ist seine Neurotoxizität. Dabei treten vor allem periphere Neuropathien auf. Es wurden ebenfalls Herzrhythmusstörungen, vor allem transiente asymptotische Bradykardien beobachtet. Weitere Nebenwirkungen sind Haarausfall und Mukositis<sup>92</sup>.

Nachdem im Tiermodell eine Reduktion der Neointimaprolieration mittels lokaler Freisetzung von Paclitaxel gezeigt werden konnte<sup>93,94</sup>, wurde im Rahmen der Studie TAXUS I erstmals die Anwendung Paclitaxel-freisetzender ballonexpandierbarer TAXUS NIRx Stents (Boston Scientific Corp) in humanen Koronararterien untersucht. Sechs Monate nach Stentimplantation konnte eine signifikante Verminderung des LLL in der TAXUS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche unbeschichtete Stents erhalten hatte, aufgezeigt werden. Auch die Anzahl schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE, major adverse cardiac events) war im Nachbeobachtungszeitraum geringer bei Patienten, die den TAXUS NIRx Stent erhalten hatten, als in der Kontrollgruppe<sup>89</sup>. In zahlreichen folgenden Studien konnte die Wirksamkeit Paclitaxel-freisetzender Stents in Koronararterien zur Reduktion des LLL und Senkung der MACE-Rate belegt werden<sup>90,95,96</sup>.

Dake et al. untersuchten in einer randomisierten Studie die Wirksamkeit des Paclitaxel-freisetzenden Zilver PTX-Stents (Cook Group Incorporated, Bloomington, IN, USA) zur Behandlung arteriosklerotisch bedingter Läsionen in femoropoplitealen Ar-

terien. Von den eingeschlossenen Patienten wurde bei 241 primär der Zilver PTX-Stent implantiert, 238 erhielten initial eine Ballonangioplastie der Studienläsion. Bei technischem Versagen der Ballonangioplastie erfolgte sekundär die Implantation eines Zilver PTX- oder eines unbeschichteten Stents. Nach zwölf Monaten war die primäre Offenheitsrate nach primärer Implantation des Zilver PTX-Stents mit 83,1% signifikant höher als mit 65,3% in der Patientengruppe mit initial technisch erfolgreicher Ballonangioplastie. Auch im Vergleich zu Patienten mit sekundärer Implantation eines unbeschichteten Stents nach initial nicht erfolgreicher Ballonangioplastie zeigte sich in dem Patientenkollektiv mit primärer und sekundärer Implantation des Zilver PTX-Stents eine signifikant höhere primäre Offenheitsrate (73,0% und 89,9%,  $p=0,01$ ) <sup>14</sup>. Auch noch nach einem Follow-up-Zeitraum von zwei Jahren war die primäre Offenheitsrate signifikant höher in der Patientengruppe mit primärer Implantation des Zilver PTX-Stents gegenüber den Patienten, die initial eine Ballonangioplastie der Studienläsion erhalten hatten (74,8% versus 26,5%). Auch im Vergleich zur Patientengruppe mit sekundärer Implantation eines unbeschichteten Stents zeigten die Patienten nach sekundärer Implantation eines Zilver PTX-Stents signifikant bessere primäre Offenheitsraten nach zwei Jahren <sup>97</sup>. In der einarmigen Zilver PTX-Studie wurden 787 Patienten mit einer komplexeren Läsionsmorphologie untersucht. Die durchschnittliche Läsionslänge und der Anteil an Okklusionen und in-Stent Restenosen waren deutlich höher als in der randomisierten Zilver PTX-Studie. Nach zwölf Monaten wurde auch für die komplexeren Läsionen eine gute primäre Offenheitsrate von 86,2% nachgewiesen <sup>55</sup>. Zeller et al. werteten in ihrer Veröffentlichung gesondert die Patienten mit in-Stent Restenosen aus der einarmigen Zilver PTX-Studie aus. Für diese Subgruppe lag die primäre Offenheitsrate bei 95,7% und 78,8% nach sechs und zwölf Monaten. Die Reinterventionsrate in der Studienläsion betrug 3,8% und 19,0% nach sechs und zwölf Monaten und stieg nach 24 Monaten auf 39,2% an <sup>98</sup>. Unerwünschte Ereignisse, welche auf die Paclitaxel-Beschichtung zurückgeführt werden konnten, wurden nicht beobachtet <sup>14,55</sup>.

#### *1.4.1.3 Späte Stentthrombosen nach Implantation arzneimittelfreisetzender Stents*

Als späte Stentthrombosen wird das Auftreten von Stentthrombosen mehr als 30 Tage nach Implantation des Stents bezeichnet <sup>99,100</sup>. In mehreren klinischen Studien wurde auf das erhöhte Risiko später Stentthrombosen nach DES-Implantation infolge

verzögerter Reendothelialisierung und Diskontinuation der thrombozytenaggregationshemmenden Medikation hingewiesen<sup>99-102</sup>. Joner et al. wiesen nach Implantation von Paclitaxel- und Sirolimus-freisetzenden Stents (Taxus, Boston Scientific Corp.; Cypher, Cordis Corp.) in Koronararterien im Vergleich zu unbeschichteten Stents eine verzögerte Reendothelialisierung und eine anhaltende Fibrinablagerung als Zeichen einer verzögerten Einheilung des Stents nach<sup>103</sup>. Nach Einschätzungen von Camenzind et al. beträgt die Inzidenz von Stentthrombosen nach Implantation von DES zwischen 2,0% und 3,4% pro Jahr<sup>100</sup>. In einer Studie von Daemen et al. traten späte Stentthrombosen mit einer Rate von 0,6% pro Jahr bis zu drei Jahre nach DES-Implantation auf<sup>99</sup>. In einem Beobachtungszeitraum von neun Monaten nach Implantation von Sirolimus- und Paclitaxel-freisetzenden Stents in Koronararterien traten in einer Studie von Iakovou et al. bei 1,3% der Patienten Stentthrombosen auf. Von den betroffenen Patienten verstarben 45%. Prädiktoren für Stentthrombosen waren eine vorzeitige Beendigung der dualen thrombozytenaggregationshemmenden Medikation, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und Stentimplantation in Bifurkationen<sup>104</sup>.

#### 1.4.2 Stentunabhängige Freisetzung von Wirkstoffen

Durch die Anwendung von DES ist es gelungen, die Langzeiterfolge nach koronarer Stentimplantation deutlich zu verbessern<sup>78,90,95,96,101</sup>. In Studien wurde jedoch von einer dosisabhängigen Verzögerung der Reendothelialisierung und einer verstärkten lokalen Entzündungsreaktion nach Implantation von DES berichtet<sup>94,103</sup>. Durch eine heterogene Wirkstoffverteilung in der Läsion, mit hoher Konzentration im Bereich der Stentstreben und niedrigerer Wirkstoffkonzentration in den Arealen zwischen den Stentstreben<sup>105</sup>, ist die Hemmung der Neointimahyperplasie an den Stenträndern und zwischen den Stentstreben häufig unvollständig<sup>77</sup>. In mehreren Studien wurde eine erhöhte Rate an späten Stentthrombosen nach Implantation arzneimittelfreisetzender Stents beobachtet<sup>101-103,106</sup>. Des Weiteren ist besonders in Gefäßen mit kleinem Lumendurchmesser oder stark gewundenen Arterien eine Stentimplantation nicht immer möglich.

In verschiedenen klinischen Studien wurde daher die stentunabhängige Freisetzung von Wirkstoffen mit Hilfe arzneimittelfreisetzender oder arzneimittelbeschichteter An-

gioplastie-Ballonkatheter sowie von Wirkstoff-Kontrastmittel-Formulierungen untersucht.

#### *1.4.2.1 Arzneimittelfreisetzende und arzneimittelbeschichtete Angioplastieballonkatheter (drug-eluting balloons, DEB)*

Verstärkte lokale Entzündungsreaktionen und eine verzögerte Reendothelialisierung, wie sie nach Anwendung von DES beobachtet wurden<sup>94,103</sup>, können mit arzneimittelbeschichteten Ballonkathetern durch die kurze Kontaktzeit des Wirkstoffes mit der Gefäßwand und den Verzicht auf eine Polymermatrix vermieden werden<sup>107,108</sup>. Gleichzeitig ist durch DEBs eine homogene Abgabe des Wirkstoffes an die Gefäßwand möglich<sup>107,108</sup>. Zudem ist die Dauer einer postinterventionellen dualen Plättchenaggregationshemmung kürzer als nach Implantation von DES.

Die Wirksamkeit und Sicherheit Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter konnte am Tiermodell in mehreren Studien nachgewiesen werden<sup>91,109,110</sup>. Scheller et al. untersuchten die Wirksamkeit Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter auf die Reduktion der Neointimahyperplasie in Schweinekoronarien. Durch Inflation des Ballonkatheters für 60 Sekunden wird Taxol® von der Ballonoberfläche auf die Gefäßwand der Zielläsion übertragen. Vierzig bis sechzig Minuten postinterventionell konnten 9-16% der Paclitaxeldosis in der Gefäßwand der Zielläsion nachgewiesen werden. Fünf Wochen postinterventionell war eine signifikante Verminderung der Neointimahyperplasie um 63% sowie eine statistisch signifikante Verbesserung des LLL und des MLD für die mit Aceton und Paclitaxel beschichteten Ballonkatheter im Vergleich mit unbeschichteten Angioplastie-Ballonkathetern feststellbar. Histologisch wurde keine signifikante Entzündungsreaktion oder Störung der Reendothelialisierung nach Anwendung der Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter beobachtet.<sup>109</sup> Diese positiven Ergebnisse wurden auch von Speck et al. und Albrecht et al. in weiteren Untersuchungen Paclitaxel-beschichteter Ballonkatheter in Koronararterien und peripheren Arterien am Schweinmodell bestätigt<sup>91,110</sup>. In einer Tierstudie konnte auch Wochen bis Monate nach einmaliger Anwendung eines Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheters noch Paclitaxel in der Gefäßwand nachgewiesen werden<sup>111</sup>. Durch lokale Freisetzung von Paclitaxel mittels poriger Angioplastie-Ballonkatheter gelang Oberhoff et al. im Tiermodell acht Wochen postinterventionell ebenfalls eine signifikante Reduktion des Stenosegrades um 66% im Vergleich zur

Kontrollgruppe, welche mit konventionellen Angioplastie-Ballonkatheter behandelt worden war.<sup>112</sup> Bei dem Versuch, die Neointimaprolieration nach Stentimplantation durch die Freisetzung von Taxol® aus Doppel-Ballon Perfusionskathetern zu unterbinden, konnte im Tiermodell kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur einfachen Stentimplantation nachgewiesen werden. Weder Neointimafläche noch Neointimadicke unterschieden sich signifikant in beiden Gruppen<sup>113</sup>.

Scheller et al. untersuchten erstmalig die Sicherheit und Wirksamkeit Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter zur Behandlung von koronaren in-Stent Restenosen am Menschen. Im Vergleich zu Patienten, welche mit unbeschichteten Angioplastie-Ballonkathetern behandelt wurden, konnte sechs Monate postinterventionell eine signifikante Reduktion des LLL in jenen Patientengruppen beobachtet werden, die mit den Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkathetern behandelt wurden. Im Nachbeobachtungszeitraum konnte die TLR gegenüber den Kontrollgruppen signifikant gesenkt werden<sup>114,115</sup>. Auch in einem Nachbeobachtungszeitraum von fünf Jahren konnte in der Patientengruppe, die mit Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern behandelt worden war, noch eine signifikante MACE-Reduktion gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet werden. Diese resultierte hauptsächlich aus einer signifikanten Senkung der TLR nach Anwendung der Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter<sup>116</sup>. Folgestudien mit dem Paclitaxel-beschichteten SeQuent®Please Ballonkatheter (B. Braun Vascular Systems, Melsungen AG, Germany) in Koronararterien zeigten ebenfalls eine signifikante Reduktion des LLL und der TLR gegenüber unbeschichteten Ballonkathetern und Paclitaxel-beschichteten Stents bei der Behandlung von in-Stent Restenosen<sup>117,118</sup>. In der BELLO-Studie wurde der Paclitaxel-beschichtete In.Pact Falcon™ Ballonkatheter mit dem Paclitaxel-beschichteten Taxus™ Stent zur Behandlung von de-novo Läsionen in kleinen Koronararterien untersucht. Sechs Monate postinterventionell war der LLL signifikant geringer nach Anwendung des Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheters ( $0,08 \pm 0,38$  mm vs.  $0,29 \pm 0,44$  mm,  $p=0,001$ ). Die TLR war bis zu zwei Jahre postinterventionell in beiden Gruppen vergleichbar<sup>119,120</sup>.

Im Rahmen der THUNDER-Studie wurde die Anwendung des Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheters (Paclitaxel  $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) im femoropoplitealen Stromgebiet untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit unbeschichteten Angioplastie-Ballonkathetern behandelt wurde, war der LLL in der Gruppe mit den mit Paclitaxel-beschichteten Ballons behandelten Patienten sechs Monate post-

interventionell signifikant geringer ( $1,7 \pm 1,8$  mm vs.  $0,4 \pm 1,2$  mm;  $p < 0,001$ ). Eine signifikante Reduktion der TLR konnte noch bis zu fünf Jahren postinterventionell beobachtet werden. Bei den im Nachbeobachtungszeitraum aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen konnte in keinem Fall ein kausaler Zusammenhang mit der Paclitaxel-Beschichtung des Ballonkatheters hergestellt werden<sup>67,121</sup>. Werk et al. wiesen nach Anwendung Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter (Paclitaxel  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) in femoropoplitealen Stenosen und Okklusionen ebenfalls eine signifikante Reduktion des LLL ( $-0,01$  mm vs.  $0,65$  mm;  $p=0,001$ ) und der Restenoserate (3% vs. 11%,  $p=0,01$ ) nach sechs Monaten gegenüber der Kontrollgruppe, welche mit unbeschichteten Ballonkathetern behandelt worden war, nach. Auch zwölf Monate postinterventionell war die TLR noch signifikant niedriger bei Patienten, die einen Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter erhalten hatten<sup>72</sup>. In komplexen femoropoplitealen Läsionen konnten Liistro et al. nach Anwendung Paclitaxel-beschichteter Ballonkatheter (Paclitaxel  $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ ) gefolgt von der systematischen Implantation von Nitinol-Stents nach zwölf Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe (unbeschichtete Ballonkatheter und Implantation von Nitinol-Stents) ebenfalls eine signifikante Abnahme der Restenoserate und des LLL nachweisen. In langen Läsionen ( $> 100$  mm) war der Effekt des Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheters gegenüber der Kontrolle besonders deutlich<sup>122</sup>. In einer retrospektiven Analyse von 228 Patienten mit femoropoplitealen Läsionen  $\geq 10,0$  cm fanden Zeller et al. keine signifikanten Unterschiede in der Restenoserate und der TLR nach Anwendung von DEB oder DES.<sup>123</sup> Scheinert et al. untersuchten in der LEVANT I-Studie die Wirksamkeit eines Lutonix-Ballonkatheters, der mit  $2\mu\text{g}/\text{mm}^2$  Paclitaxel sowie Polysorbitat und Sorbitol als Trägerstoffe beschichtet war. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche mit unbeschichteten Lutonix-Ballonkathetern behandelt worden war, konnte sechs Monate postinterventionell eine 58%ige Reduktion des LLL ( $0,46$  mm vs.  $1,09$  mm;  $p=0,016$ ) durch Anwendung der beschichteten Ballonkatheter erreicht werden. Hinsichtlich der TLR konnte nach 24 Monaten kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen beobachtet werden<sup>71</sup>. Nach Anwendung eines Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheters zur Behandlung von femoropoplitealen in-Stent Restenosen wurden primäre Offenheitsraten von 92,1% und 70,3% nach 12 und 24 Monaten dokumentiert<sup>124,125</sup>.

Die lokale Freisetzung von Paclitaxel mittels eines GENIE™-Katheters (Acrostak Corp., Winterthur, Schweiz) zeigte positive Ergebnisse im Schweinmodell<sup>126</sup>. Die Anwendung des GENIE™ Katheters nach Stentimplantation in humanen Koronarar-

terien reduzierte signifikant die Neointimaprolieration und Restenoserate im Vergleich zur alleinigen Stentimplantation und zeigte ähnliche Ergebnisse wie nach der Implantation eines Paclitaxel-freisetzenden Stents <sup>127</sup>.

#### 1.4.2.2 *Wirkstoff-Kontrastmittel Formulierungen*

Scheller et al. untersuchten in Studien am Schweinemodell die Wirkung von Taxan-lopromid Formulierungen auf die Reduktion der Restenoserate nach koronarer Stentimplantation <sup>128,129</sup>. Ihre Anwendung von Wirkstoff-Kontrastmittel-Formulierungen basiert auf der Beobachtung, dass Kontrastmittel kurzzeitig nach der Injektion an der Gefäßwand anhaften <sup>128</sup>. Taxane werden dabei aufgrund ihrer stark lipophilen Eigenschaften trotz der kurzen Kontaktzeit in die Gefäßwand aufgenommen <sup>130</sup>. Vier Wochen postinterventionell zeigten die Tiere, denen die Taxan-Kontrastmittel-Formulierung intrakoronar appliziert wurde, eine signifikante Reduktion der Restenoserate und der Neointimafläche gegenüber Tieren, die ausschließlich lopromid erhalten hatten. Die Tiere in den Behandlungsgruppen wiesen eine signifikante Verbesserung des MLD und des LLL im Vergleich zur Kontrollgruppe auf <sup>128,129</sup>. Es wurden keine dauerhaften Veränderungen des EKGs, akute Thrombosen oder Beeinträchtigungen der Ejektionsfraktion nach Anwendung der Taxan-lopromid Formulierungen bei den Schweinen beobachtet <sup>131</sup>. Albrecht et al. wiesen nach Anwendung einer Paclitaxel-Kontrastmittel-Formulierung in peripheren Schweinearterien angiographisch ebenfalls eine signifikante Reduktion des LLL im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche mit unbeschichteten Ballonkathetern behandelt worden war, nach <sup>110</sup>. Im Gegensatz zu den positiven Ergebnissen im Tiermodell konnte nach Anwendung von Paclitaxel-Kontrastmittel-Formulierungen bei Patienten mit PTA der femoropoplitealen Arterien keine signifikante Veränderung des LLL und der binären Restenoserate gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet werden, bei der eine PTA der femoropoplitealen Arterien mit Kontrastmittel ohne Paclitaxelzusatz erfolgt war <sup>67</sup>.

In einer kleinen Phase I-Studie wurde die Anwendung einer Kontrastmittel-Paclitaxel-Formulierung mit verschiedenen Konzentrationen des Wirkstoffes (100 ml lopromid mit 10, 50, 100 oder 200 µM Paclitaxel) nach Stentimplantationen in koronaren de-novo Läsionen untersucht. Durch die Anwendung der Kontrastmittel-Paclitaxel-Formulierung konnte eine Reduktion des LLL, der Restoserate und der TLR nachgewiesen werden. Eine statistische Signifikanz wurde aufgrund der geringen Patientenzahl jedoch nicht erreicht. Nebenwirkungen, welche auf die Studienmedikation zurückgeführt werden konnten, traten nicht auf <sup>132</sup>.

## 2 Fragestellung

Die PTA mit selektiver Stentimplantation ist die Methode der Wahl bei arteriosklerotisch bedingten Stenosen und Okklusionen vom TASC Typ A der femoropoplitealen Arterien und ist ebenfalls das bevorzugte Therapieverfahren bei TASC Typ B Läsionen<sup>7</sup>. Problematisch sind jedoch die hohen Raten an Restenosen, die in einigen klinischen Studien nach sechs Monaten über 40% betragen<sup>22,23</sup>. Grenzen dieses Behandlungsverfahrens stellen vor allem komplexe und langstreckige Läsionen vom TASC Typ C und D dar, bei denen nur unbefriedigende Langzeitergebnisse zu erwarten sind.

Ziel der vorliegenden prospektiv randomisierten Multicenter-Studie war die Überprüfung der Wirksamkeit Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter ("Paccocath" Bavaria Medizin Technologie GmbH, Wessling) zur Reduktion der Restenoserate nach PTA in Stenosen und Okklusionen femoropoplitealer Arterien. Der Paccocath-Ballonkatheter wurde dazu mit unbeschichteten Angioplastie-Ballonkathetern desselben Typs (Bavaria Medizin Technologie GmbH, Wessling) verglichen. Als primärer Endpunkt der Studie wurde der mittels quantitativer Angiographie bestimmte Late Lumen Loss nach sechs Monaten gewählt.

Neben angiographischen Parametern wurden in beiden Gruppen die hämodynamischen und klinischen Ergebnisse sechs Monate nach der Einschlussintervention dargestellt und miteinander verglichen.

Darüber hinaus wurden in der Studie die Sicherheit und die Verträglichkeit des Paccocath-Ballonkatheters evaluiert.

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Die prospektiv randomisierte Multicenterstudie „Reokklusionsprophylaxe mittels Paclitaxel-(Taxol®) beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter bei arteriosklerotisch bedingten Stenosen und Okklusionen der femoropoplitealen Arterien“ wurde in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, in Zusammenarbeit mit dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie des Klinikums der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald durchgeführt. Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter („Paccocath“, ca. 3 µg Paclitaxel/mm<sup>2</sup> Ballonoberfläche, Bavaria Medizin Technologie GmbH, Wessling) bei der Behandlung arteriosklerotisch bedingter Stenosen und Okklusionen der femoropoplitealen Arterien im Vergleich zu einer Therapie mit unbeschichteten Ballonkathetern desselben Typs (Bavaria Medizin Technologie GmbH, Wessling). Ein doppelblindes Studiendesign war anfänglich geplant, konnte jedoch aufgrund des für den Untersucher sichtbaren Unterschiedes der beschichteten und unbeschichteten Ballonoberflächen nicht gewährleistet werden. Die Auswertung der Angiographien sechs Monate postinterventionell erfolgte jedoch in Unkenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten. Die Patienten selbst hatten keine Kenntnis darüber, ob sie mit dem Paccocath-Ballonkatheter oder einem unbeschichteten Ballonkatheter behandelt worden waren.

Das Studienprotokoll folgte den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki (World Medical Assembly 1996) und wurde durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

#### **3.1.1 Primärer Endpunkt**

Primärer Endpunkt der Studie war die Evaluation des Late Lumen Loss (LLL) der therapierten Gefäßabschnitte in den Studiengruppen. Der LLL bezeichnet den mittels quantitativer Angiographie (QA) bestimmten Unterschied des minimalen Lumendiameters (MLD) im therapierten Gefäßabschnitt direkt nach der Intervention und nach sechs Monaten. Dazu wurde der MLD der Studienläsion in beiden Gruppen mittels QA unmittelbar nach erfolgreich durchgeführter PTA und sechs Monate postinterventionell bestimmt.

### 3.1.2 Sekundäre Endpunkte

Neben dem primären Endpunkt wurden auch folgende sekundäre Endpunkte im Rahmen der Studie evaluiert:

- Binäre Restenoserate im therapierten Gefäßabschnitt sechs Monate nach der Intervention durch QA-Messung (Anteil der Patienten, bei denen der MLD des behandelten Gefäßabschnitts  $\leq 50\%$  des Referenzdurchmessers beträgt)
- Primäre Offenheitsrate nach sechs Monaten (Offenheit der therapierten Läsion, ohne Hinweise auf eine mögliche Restenose oder eine Reintervention sowie bei Symptommfreiheit des Patienten)
- Target Lesion Revascularization (TLR) nach sechs Monaten
- Technische Erfolgsrate (angiographisch erfolgreiche Intervention, Residualstenose  $< 50\%$ )
- Dauer der Intervention (von der Schleusenplatzierung bis zur Entfernung der Schleuse)
- Veränderung des tibio-brachialen Quotienten (TBQ) bei Untersuchungen vor und nach der Intervention sowie sechs Wochen, drei Monate und sechs Monate postinterventionell
- Veränderungen des Rutherford-Stadiums bei Untersuchungen vor und nach der Intervention sowie sechs Wochen, drei Monate und sechs Monate postinterventionell
- Amputationsrate des therapierten Beins nach sechs Monaten
- Inzidenz von interventionell radiologischen oder chirurgischen Eingriffen aufgrund verbliebener und erneut aufgetretener Ischämie des Beines innerhalb von sechs Monaten
- Hospitalisierung aufgrund der therapierten Gefäßläsion im Zeitraum bis zu sechs Monaten postinterventionell
- Hospitalisierung aufgrund des therapierten Beines im Zeitraum bis zu sechs Monaten postinterventionell (nicht der Studienläsion entsprechend)

### 3.1.3 Sicherheitsrelevante Endpunkte

Folgende sicherheitsrelevante Endpunkte wurden betrachtet, um das Risikoprofil des Paccocath-Ballonkatheters im Vergleich zu unbeschichteten Ballonkathetern zu bewerten:

- Rate an akuten (bis zwei Tage postinterventionell), subakuten (bis zwei Wochen postinterventionell) und späten Thrombosen
- Veränderungen des Blutbildes
- Entzündliche Reaktionen des behandelten Beines
- Inzidenz an kleineren Blutungen (Thrombolysis in myocardial Infarction-[TIMI] Klassifikation)
- Inzidenz größerer Blutungen (Thrombolysis in myocardial Infarction-[TIMI] Klassifikation)
- Inzidenz zerebraler Blutungen
- Inzidenz der Thrombozytopenie (Thrombozyten < 100.000/ $\mu$ l)
- Inzidenz allergischer Reaktionen

## 3.2 Patienten

Vom 05.07.2004 bis 19.07.2006 wurden insgesamt 87 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei den Patienten der Kontrollgruppe (N=42) wurde die PTA der Studienläsion mit unbeschichteten Angioplastie-Ballonkathetern durchgeführt, während die Revaskularisierung der Studienläsion in der Paccocath-Gruppe (N=45) mit Paclitaxelbeschichteten Ballonkathetern erfolgte.

Vor dem Studieneinschluss wurden die Patienten über Ziel und Verlauf der Studie, Ablauf und Komplikationen der PTA sowie über die Wirkung und mögliche Nebenwirkungen von Paclitaxel informiert. Der Studieneinschluss erfolgte nach Unterzeichnung einer Einverständniserklärung. Die Patienten hatten zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit, von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten.

### 3.2.1 Einschlusskriterien

- Klinisches Stadium nach Rutherford 1, 2, 3, 4, 5

- Verschluss oder Stenose  $\geq 70\%$  der A. femoralis superficialis und/oder A. poplitea
- Patientenalter zwischen 18 und 90 Jahre
- Eignung des Patienten für eine operative vaskuläre Intervention im Falle eventueller Komplikationen
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten
- Bereitschaft des Patienten im Rahmen der Studie Nachuntersuchung durchführen zu lassen
- Erfolgreiche Drahtpassage der Läsion

### 3.2.2 Ausschlusskriterien

- Akute Symptomatik (< 6 Wochen) mit Indikation zur Lyse oder Operation
- Beinbedrohende Ischämie
- Distaler Ausstrom über weniger als ein Unterschenkelgefäß
- Aneurysma des zu behandelnden Gefäßes
- Positiver Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Manifeste Hyperthyreose
- Latente Hyperthyreose ohne vorherige Blockade (Natriumperchlorat)
- Thrombozytenzahl < 100.000/ $\mu$ l oder > 700.000/ $\mu$ l, Leukozytenzahl < 3.000/ $\mu$ l
- Bekannte Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen Acetylsalicylsäure, Heparin, Clopidogrel, Abciximab, Paclitaxel, Edelstahl oder eine bekannte Kontrastmittelunverträglichkeit, die nicht adäquat vorzubehandeln ist
- Andere Erkrankungen, die zu Protokollverletzungen führen können und die Lebenserwartung deutlich reduzieren (Lebenserwartung < 2 Jahre)
- Niereninsuffizienz mit Serum Kreatinin > 2,0 mg/dl
- Diabetes mellitus unter Metformintherapie, wenn diese nicht für mindestens drei Tage vor und nach Kontrastmittelgabe ausgesetzt wird
- Signifikante intestinale Blutung innerhalb der letzten sechs Monate
- Vorgeschichte mit Blutungsdiathese oder Koagulopathie oder grundsätzliche Ablehnung von Bluttransfusionen durch den Patienten (aus religiösen oder anderen Gründen)

- Patienten, die nicht bereit oder fähig sind, an der Studie teilzunehmen, die eine Kontrollangiographie ablehnen, keine telefonischen Rückfragen beantworten möchten oder eine elektronische Speicherung ihrer Daten ablehnen

Neben den Studienläsionen wurden in beiden Gruppen weitere so genannte Non-Studienläsionen mit unbeschichteten Angioplastie-Ballonkathetern behandelt. Im Rahmen der Studie wurden sowohl Primärläsionen als auch Sekundärläsionen nach PTA oder in-Stent Restenosen sowie kalzifizierte Läsionen therapiert.

### **3.3 Paclitaxel-beschichtete Angioplastie-Ballonkatheter**

Der in der Studie verwendete Paclitaxel-beschichtete Angioplastie-Ballonkatheter („Paccocath“, Bavaria Medizin Technologie GmbH, Wesseling) ist mit ca. 3 µg Paclitaxel/mm<sup>2</sup> Ballonoberfläche beschichtet. Zusätzlich enthält die Beschichtung eine geringe Menge Kontrastmittel (Ultravist 370®) um die Freisetzung des Paclitaxels von der Ballonoberfläche zu erleichtern und die Wasserlöslichkeit zu erhöhen. Patienten in der Kontrollgruppe wurden mit unbeschichteten Ballonkathetern desselben Typs (Bavaria Medizin Technologie GmbH, Wesseling) behandelt.

### **3.4 Diagnostik**

Im Vorfeld der Untersuchungen wurden bei den Patienten anamnestisch Alter, Geschlecht, Krankheitsbeschwerden, -dauer und -verlauf sowie Art und Erfolg vorangegangener therapeutischer Maßnahmen erhoben. Eine Einschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils erfolgte durch die Erhebung entsprechender Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Nikotinabusus (Anzahl der PY, aktive Raucher/ehemalige Raucher), Diabetes mellitus (insulinpflichtig/nicht insulinpflichtig), Hypercholesterinämie, BMI (Body Mass Index) und positiver Familienanamnese.

Eine Hypertonie lag bei einem systolischen Blutdruck > 140 mmHg oder einem diastolischen Blutdruck > 90 mmHg oder bei normotonen Werten unter antihypertensiver Therapie vor. Eine Hypercholesterinämie ist durch ein Gesamtcholesterin > 200 mg/dl (nüchtern) oder normalen Werten unter medikamentöser cholesterinsenkender Therapie gekennzeichnet. Bei einem BMI von 25 – 30 kg/m<sup>2</sup> liegt per definitionem ein Übergewicht, bei Werten von 30 – 35 kg/m<sup>2</sup> bzw. 35 – 40 kg/m<sup>2</sup> eine Adipositas Grad

1 bzw. Grad 2 vor. Werte  $> 40 \text{ kg/m}^2$  kennzeichnen eine Adipositas Grad 3, die mit massivem Übergewicht einhergeht.

Des Weiteren wurden vorbestehende periphere, koronare und zerebrale Gefäßerkrankungen mit Lokalisation und Art der vorangegangenen Interventionen dokumentiert. Andere vorbestehende Erkrankungen sowie die aktuelle Medikation (Art, Dosierung) wurden ebenfalls anamnestisch erfasst.

Die klinische Untersuchung umfasste die Inspektion der unteren Extremität (Hautkolorit, trophische Störungen), das Fühlen der Hauttemperatur und die Palpation der peripheren Pulse. Darüberhinaus erfolgte eine Bestimmung der Gehstrecke mittels standardisiertem Laufbandtest (3,2 km/h bei 12% Steigung) und die Messung des TBQ sowie eine Untersuchung mittels Dopplersonographie und farbkodierter Dopplersonographie (FKDS). Anhand des klinischen Bildes und der Untersuchungsergebnisse erfolgte die Klassifikation der Patienten in ein klinisches Stadium nach Rutherford.

Tabelle 1: Rutherford-Klassifikation: Klinische Beschreibung und objektive Kriterien <sup>10</sup>

Fontaine Stadium	Rutherford Stadium	Klinische Beschreibung	Objektive Kriterien
	0	Asymptomatisch	Normale Laufbandbelastung, Normale reaktive Hyperämie
II A	1	Geringe Claudicatio intermittens	Laufband (3,2 km/h, 12 % Steigung): 5 Minuten möglich, Knöcheldrücke nach Belastung > 50 mmHg, aber mindestens 20 mmHg niedriger als Ruhewerte
II A	2	Mäßige Claudicatio intermittens	Zwischen Rutherford Kategorie 1 und 3
II B	3	Starke Claudicatio intermittens	Laufband (3,2 km/h, 12% Steigung): 5 Minuten nicht möglich, Knöcheldrücke nach Belastung < 50 mmHg
III	4	Ruhschmerz	Knöchelarteriendruck < 40 mmHg in Ruhe, Großzehendruck < 30 mmHg (oder flache Großzehenoszillographie)
IV	5	Ischämische Läsionen (nicht heilende Ulzera, fokale Gangrän mit diffuser Ischämie des Fußes)	Knöchelarteriendruck < 60 mmHg in Ruhe, Großzehendruck < 40 mmHg (oder flache Großzehenoszillographie)
IV	6	Ausgedehnte Läsionen bis transmetatarsal (Amputation unumgänglich)	wie Kategorie 5

Der TBQ ist der Quotient aus dem dopplersonographisch bestimmten Verschlussdruck in der A. dorsalis pedis bzw. A. tibialis posterior und dem systolischen Blutdruck des gleichseitigen Armes in Ruhe. Verminderungen des TBQ können Hinweise

auf stromaufwärts gelegene Stenosierungen der Gefäße in der unteren Extremität geben. Ein TBQ zwischen 0,91 und 1,30 entspricht dem Normwert, während Werte zwischen 0,90 und 0,41 auf eine leicht- bis mittelgradige PAVK hindeuten. Bei einem  $TBQ \leq 0,40$  liegt eine schwere PAVK mit oft kritischen Ischämien vor. Bei einer Non-kompressibilität des Gefäßes aufgrund einer Kalzifizierung oder Mediasklerose ist der TBQ auf  $> 1,30$  erhöht <sup>133</sup>.

Für die farbdopplersonographischen (FKDS) Untersuchungen wurde ein HP-Sonos 2000 Hewlett-Packard-Sonographiegerät mit einem 5,0- bzw. 7,5-MHz-Linear-Schallkopf verwendet. Als Duplexsonographie bezeichnet man die Verbindung eines gepulsten Dopplersystems mit der B-Bild-Sonographie. Das B-Bild ermöglicht die Bestimmung des Gefäßdurchmessers und der Wandstärke sowie eine Beurteilung der Pulsatilität. Eine genauere Stenosegraduierung erfolgt durch die Auswertung der Kurvenformen, Spitzengeschwindigkeiten und des spektralen Fensters mit Hilfe der Doppler-Technik. Durch die zusätzliche Farbkodierung können Aussagen zu Fluss und Flussrichtung sowie Strömungsverlauf und Turbulenzen getroffen werden.

Vierundzwanzig Stunden vor der Intervention wurden die Blutwerte (Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Quick, aPTT, Kreatinin, GOT und GPT) überprüft.

### **3.5 Indikation zur Perkutanen Transluminalen Angioplastie**

Nach gründlicher Voruntersuchung mittels FKDS, standardisiertem Gehstest sowie Ermittlung des TBQ und einem ausführlichen Aufklärungsgespräch wurde nach schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten die Indikation zur PTA gestellt. Der Studieneinschluss des Patienten erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien. Die Randomisierung erfolgte durch Zuteilung der Behandlungsgruppen (Paclitaxel-beschichteter Ballonkatheter versus unbeschichteter Ballonkatheter) mittels Losverfahren.

### **3.6 Techniken**

#### **3.6.1 Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA)**

Die Durchführung aller Interventionen erfolgte im Rahmen der diagnostischen digitalen Subtraktionsangiographie. Als Kontrastmittel wurde Ultravist 300® oder 370® verwendet. Nach Lokalanästhesie der Punktionsstelle mit 1%igem Lidocain wurde

die A. femoralis communis in Seldinger-Technik punktiert und eine Schleuse eingebracht. Anschließend erfolgte die Sondierung der kontralateralen A. femoralis communis retrograd in Cross-over Technik und eine Cross-over-Schleuse wurde in die A. femoralis communis vorgeschoben. Nach intraarterieller Gabe von 2500-5000 IE Heparin wurde die Läsion dargestellt und im Road-Map-Modus ein Führungsdraht platziert. In Abhängigkeit der Zugehörigkeit zur Paccocath- oder Kontrollgruppe erfolgte die Dilatation der Zielläsion entweder mit Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkathetern oder mit unbeschichteten Ballonkathetern.

Alle im Rahmen der Studie verwendeten Ballonkatheter wurden mit einer Seriennummer versehen. Die Größe der verwendeten Ballonkatheter variierte zwischen 4 - 6 mm im Durchmesser und 2 - 10 cm Länge und wurde der Läsionsausdehnung und dem Gefäßdurchmesser entsprechend gewählt. Die Inflation des Ballons betrug 60 Sekunden bei vollständiger Entfaltung und wurde mittels DSA dokumentiert. In der Paccocath-Gruppe erfolgte die Applikation des Wirkstoffes Paclitaxel durch einmaligen Kontakt des Paccocath-Ballonkatheters mit der inneren Gefäßwand während der Inflation des Ballonkatheters. Im Falle einer notwendigen Nachdilatation oder Stentapplikation wurden undotierte Ballons verwendet. Weitere im Rahmen der Einschlussintervention therapierte Läsionen wurden als Non-Studienläsionen protokolliert und mit herkömmlichen unbeschichteten Ballonkathetern behandelt.

Der Erfolg der Intervention wurde durch Darstellung der therapierten Läsionen in zwei Ebenen mittels DSA überprüft. Zur besseren Kennzeichnung der Studienläsionen wurden alle Patienten im Vorfeld mit einem Hautlineal versehen. Alle Ballonkatheter wurden postinterventionell eingesammelt. Bei den Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkathetern erfolgte eine quantitative Analyse der Paclitaxel-Rückstände auf dem Ballonkatheter mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC, high performance liquid chromatography).

### 3.6.2 Stentimplantation

Mit Hilfe einer Übersichtsangiographie wurde im Anschluss an die PTA das Interventionsergebnis überprüft und die Indikation zur Stentimplantation gestellt. Bei blutflussbehindernden Dissektionen (nach TIMI-Klassifikation), Reststenosen > 30%, elastischem Recoil und hochgradig verkalkten Stenosen erfolgte die Platzierung eines oder mehrerer selbstexpandierbarer Nitinol-Stents in die Zielläsion.

### **3.7 Postinterventionelle Medikation**

Patienten, die bei Studieneinschluss noch keine Dauermedikation mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel hatten, erhielten eine Initialdosis von jeweils 300 mg zwölf Stunden vor der Intervention. Im Anschluss an die Intervention wurden alle Patienten für sechs Wochen auf eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure 100 mg täglich und Clopidogrel 75 mg täglich eingestellt. Danach sollte die Einnahme von 100 mg Acetylsalicylsäure täglich dauerhaft fortgeführt werden. Die Verordnung weiterer Medikamente lag im Ermessen des Untersuchers und wurde gesondert vermerkt.

### **3.8 Erfolgskriterien und Verlaufsbeobachtung**

Die Intervention wurde als technisch erfolgreich bewertet, wenn im Kontrollangiogramm die Residualstenose nach PTA und gegebenenfalls notwendiger Stentimplantation unter 50% lag. Nicht erfolgreich waren Interventionen mit Reststenosen über 50% sowie sofortige Reokklusionen der Studienläsion. Patienten, bei denen eine Sondierung der Zielläsion nicht möglich war, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Postinterventionelle Komplikationen wie Blutungen, akute, subakute oder späte Thrombosen und periphere Embolien wurden mit Lokalisation und Art der Behandlung erfasst. Alle unmittelbar postinterventionell im Patientenkollektiv aufgetretenen Serious Adverse Events (SAEs) wurden ebenfalls erhoben. Ein SAE war definiert als das unerwartete Auftreten medizinischer Komplikationen wie allergoide Reaktionen, erforderliche oder verlängerte Krankenhausaufenthalte, andauernde bzw. bedeutende Behinderungen oder lebensbedrohliche Zustände und Todesfälle. Die dokumentierten SAEs mussten jedoch keinen ursächlichen Zusammenhang mit der Studienintervention aufweisen.

Das Follow-up im Rahmen der Studie umfasste einen Zeitraum von sechs Monaten, in dem die Patienten in regelmäßigen Abständen ambulant in der Klinik für Strahlentherapie der Charité, Campus Virchow Klinikum, und dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie des Klinikums der Ernst-Moritz-Arndt-Universität untersucht wurden. Abschließend wurde nach sechs Monaten eine DSA zur Beurteilung der Studienläsion durchgeführt. Die Überprüfung des frühen klinischen Erfolgs erfolgte 24 bis 48 Stunden postinterventionell. Dabei wurde die Punktionsstelle inspiziert und die hämodynamischen Parameter der Patienten mittels FKDS und TBQ über-

prüft. Die hämodynamischen und klinischen Befunde der Patienten wurden im weiteren Verlauf sechs Wochen, drei Monate und sechs Monate postinterventionell mittels FKDS, TBQ und standardisiertem Gehstest beurteilt.

Im Verlauf des sechsmonatigen Follow-up wurden alle weiteren aufgetretenen SAEs wie Blutungen, einschließlich cerebrale Blutungen, außerplanmäßige Angiographien, Bluttransfusionen (Erythrozyten, Thrombozyten), chirurgische Gefäßerweiterungen oder andere operative Eingriffe an der unteren Extremität, weitere PTA oder Stentapplikationen, ein erneuter Krankenhausaufenthalt oder die Ursachen des Versterbens des Patienten analysiert und in der Case Report Form (CRF) dokumentiert. Bei allen SAEs wurden die Art des Ereignisses, der Zeitpunkt des Auftretens, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die Schwere des Ereignisses, die Art der Therapie und der Therapieerfolg ermittelt sowie der Einfluss der Studienmedikation auf das Ereignis evaluiert.

Als klinisch-symptomatischer Erfolg der Intervention wurde eine Zunahme des TBQ um mindestens 0,10 sowie eine Verbesserung des Rutherford-Stadiums um mindestens eine Kategorie, ausgehend von der Rutherford-Kategorie bei Studieneinschluss, gewertet. Bei Patienten im Stadium 5 nach Rutherford war eine Verbesserung um mindestens zwei Kategorien notwendig. Ein klinischer Misserfolg lag bei einer Verschlechterung des Rutherford-Stadiums sowie einer Zunahme des TBQ um weniger als 0,10 oder bei einer Verringerung des TBQ vor <sup>7,10,11</sup>.

### **3.9 Statistische Auswertung und externes Monitoring**

Die Erfassung aller Patientendaten erfolgte in standardisierten Case Report Forms (CRFs). Alle in der CRF erfassten Daten wurden durch ein externes Monitoring überprüft und mit der Krankenakte sowie sonstigen verfügbaren Patientendokumenten verglichen. Zusätzlich zur Beurteilung DSA durch den Prüfarzt erfolgte eine unabhängige digitale Auswertung der Studienläsionen durch die Deutsche Klinik für Diagnostik Wiesbaden. Die Auswertung der Studienläsionen erfolgte ohne Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit des Patienten.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SAS, Version 9,1 durchgeführt. Die Darstellung metrischer Daten erfolgte als Durchschnitt  $\pm$  Standardabweichung. Für Vergleiche wurde der parameterfreie Wilcoxon-Rangsummen-Test verwendet. Zum Vergleich kategorialer Variablen (n, %) wurde Fishers exakter Test

eingesetzt. Veränderungen im Rutherford-Stadium zwischen dem Studieneinschluss und dem 6-Monats-Follow-up wurden für den einzelnen Patienten berechnet. Die statistische Signifikanz zwischen beiden Patientengruppen wurde mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test ermittelt. Als Signifikanzniveau für die gesamte Studie (globales Signifikanzniveau) wurde  $\alpha = 0,05$  (zweiseitig) festgelegt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation

#### 4.1.1 Verteilung der Patienten auf die Studiengruppen

Im Zeitraum von Juli 2004 bis Juli 2006 wurden in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité - Campus Virchow Klinikum, Berlin und dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie des Klinikums der Ernst-Moritz-Arndt-Universität in Greifswald 87 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei 45 Patienten erfolgte die Revaskularisierung der Zielläsion mit dem Paccocath-Ballonkatheter. In der Kontrollgruppe wurden 42 Patienten mit dem unbeschichteten Angioplastie-Ballonkatheter behandelt.

Im Rahmen der Studie war eine Mehrfachrandomisierung von Patienten möglich, insofern sich die Patienten nach initialer Randomisierung mit Stenosen oder Okklusionen der femoropoplitealen Arterien vorstellten, die nicht der vorangegangenen Studienläsion entsprachen und in einem anderen Gefäß lokalisiert waren. In jedem Fall war eine erneute Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien notwendig.

#### 4.1.2 Verteilung der Patienten auf die Studienzentren

In der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité - Campus Virchow Klinikum wurden insgesamt 71 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei 37 Patienten ist eine Revaskularisierung der Studienläsion mit dem Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheter durchgeführt worden (Paccocath-Gruppe), während die 34 Patienten in der Kontrollgruppe mit unbeschichteten Ballonkathetern behandelt wurden. Im Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie in Greifswald wurden weitere 16 Patienten in die Studie eingeschlossen und mittels Randomisierung der Paccocath-Gruppe (N=8) oder der Kontrollgruppe (N=8) zugeordnet.

Tabelle 2: Verteilung der Patienten auf die Studienzentren und die Studiengruppen

<i>Zentrum</i>	<i>Paccocath-Gruppe</i>		<i>Kontrollgruppe</i>		<i>Total</i>	
	<i>Anzahl (N)</i>	<i>Prozent (%)</i>	<i>Anzahl (N)</i>	<i>Prozent (%)</i>	<i>Anzahl (N)</i>	<i>Prozent (%)</i>
Berlin	37	82,2	34	81,0	71	81,6
Greifswald	8	17,8	8	19,0	16	18,4
Gesamt	45	100	42	100	87	100

#### 4.1.3 Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien

Alle 87 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten die Studienmedikation.

In einem Fall kam es zu einer Verletzung der Einschlusskriterien, da der Patient (Kontrollgruppe N=1) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits 92 Jahre alt war.

In sieben Fällen kam es zu einer Verletzung der Ausschlusskriterien. Bei fünf Patienten (Paccocath-Gruppe N=3, Kontrollgruppe N=2) lag zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine Niereninsuffizienz mit einem Serum Kreatinin  $> 2,0$  mg/dL vor. Bei einer Patientin im gebärfähigen Alter in der Paccocath-Gruppe fehlte der Nachweis eines negativen Schwangerschaftstests. Des Weiteren litt ein Patient in der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses an einer Krankheit, welche zu einer deutlichen Reduktion der Lebenserwartung führte. Bei einem zweiten Patienten in der Kontrollgruppe fehlten Informationen über mögliche, mit einer Begrenzung der Lebenserwartung einhergehende Begleiterkrankungen.

Die oben genannten Patienten wurden vom Prüfarzt trotz Vorhandenseins eines Ausschlusskriteriums bzw. Verletzung eines Einschlusskriteriums nach sorgfältiger Abwägung in die Studie eingeschlossen.

#### 4.1.4 Alter und Geschlecht der Patienten

Von den 87 Studienpatienten waren 52 männlichen (59,8%) und 35 weiblichen Geschlechts (40,2%). Die Anzahl der Männer in der Paccocath-Gruppe betrug 27 (60,0%), die der Frauen 18 (40,0%). In der Kontrollgruppe waren 25 Patienten (59,5%) männlichen und 17 Patienten (40,5%) weiblichen Geschlechts. Insgesamt überwog der Anteil männlicher Studienteilnehmer. Bezüglich der Geschlechtsverteilung liegt kein signifikanter Unterschied zwischen der Paccocath-Gruppe und der Kontrollgruppe vor ( $p=1,00$ ).

Die Studienarme sind hinsichtlich ihrer Altersverteilung vergleichbar. Das Durchschnittsalter in der Paccocath-Gruppe betrug  $68,1 \pm 10,8$  Jahre und in der Kontrollgruppe  $70,9 \pm 8,1$  Jahre. Der älteste Studienteilnehmer war 92,3 Jahre alt. Das Alter des jüngsten Studienteilnehmers betrug 26,4 Jahre. Der Altersmedian lag bei 67,3 Jahren in der Paccocath-Gruppe und 70,2 Jahren in der Kontrollgruppe ( $p=0,28$ ).

#### 4.1.5 Body Mass Index (BMI)

Beide Studienarme sind hinsichtlich der Verteilung des Body Mass Index vergleichbar. Der durchschnittliche BMI betrug 26,6 kg/m<sup>2</sup> in der Paccocath-Gruppe und 27,7 kg/m<sup>2</sup> in der Kontrollgruppe.

#### 4.1.6 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zählen Diabetes mellitus, Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie sowie eine positive Familienanamnese für vaskuläre Erkrankungen bei Familienmitgliedern ersten Grades. Einen Überblick über die Verteilung der Risikofaktoren in der Studienpopulation gibt die Tabelle 3. Beide Studiengruppen waren bei Studieneinschluss hinsichtlich der Verteilung ihrer Risikofaktoren miteinander vergleichbar. Es lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen vor.

Tabelle 3: Verteilung der Risikofaktoren in der Studienpopulation

<i>Risikofaktor</i>	<i>Paccocath-Gruppe (N=45)</i>		<i>Kontrollgruppe (N=42)</i>		<i>p</i>
	<i>Anzahl (N)</i>	<i>Prozent (%)</i>	<i>Anzahl (N)</i>	<i>Prozent (%)</i>	
Diabetes mellitus	18	40,0	23	54,8	0,20
Nikotinabusus	21	46,7	15	35,7	0,38
Arterieller Hypertonus	35	77,8	34	81,0	0,79
Hypercholesterinämie	26	57,8	24	57,1	1,00
Positive Familienanamnese	24	53,3	15	35,7	0,08

Der Prozentsatz der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten war höher in der Kontrollgruppe (54,8%) als in der Paccocath-Gruppe (40%). Etwa die Hälfte der Diabetiker in beiden Gruppen litt an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus (Paccocath-Gruppe 55,6%; Kontrollgruppe 52,2%).

In der Paccocath-Gruppe betrug der Anteil der Raucher 46,7% (N=21), während der Prozentsatz der Raucher in der Kontrollgruppe mit 35,7% (N=15) geringer war ( $p=0,38$ ). In der Patientengruppe, die mit den Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkathetern behandelt worden war, gaben 33,3% der Nichtraucher an, seit weniger als einem Jahr den Nikotinabusus eingestellt zu haben, während in der Kontrollgruppe 7,4% der Patienten seit weniger als einem Jahr nikotinkarent waren.

Patienten mit einem arteriellen Hypertonus waren in beiden Studienarmen häufig vertreten. Bei 77,8% der Patienten in der Paccocath-Gruppe und 81,0% der Patienten in der Kontrollgruppe lag zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein arterieller Hypertonus vor ( $p=0,79$ ).

Der Anteil der Patienten mit Hypercholesterinämie war in beiden Studienarmen vergleichbar hoch (57,8% in der Paccocath-Gruppe versus 57,1% in der Kontrollgruppe).

Der Prozentsatz von Patienten mit einer positiven Familienanamnese war deutlich höher in der Paccocath-Gruppe (53,3%) als bei Patienten der Gruppe, die mit unbeschichteten Ballonkathetern behandelt wurde (35,7%). Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant ( $p=0,08$ ).

#### 4.1.7 Periphere Gefäßerkrankungen

Die Lokalisation peripherer arterieller Stenosen und Okklusionen war in beiden Studiengruppen etwa vergleichbar. Einen Überblick über die peripheren Gefäßerkrankungen in der Paccocath-Gruppe und der Kontrollgruppe geben die Tabellen 4 und 5.

Tabelle 4: Lokalisation peripherer Gefäßerkrankungen in der Paccocath-Gruppe (N=45)

Gefäß	Rechte untere Extremität		Linke untere Extremität	
	Patientenanzahl (N)	Relative Häufigkeit (%)	Patientenanzahl (N)	Relative Häufigkeit (%)
AIC	1	2,2	2	4,4
AIE	5	11,1	6	13,3
AFS	33	73,3	39	86,7
POP	6	13,3	8	17,8
FIB	5	11,1	6	13,3
ATP	10	22,2	21	46,7
ATA	5	11,1	6	13,3

*AIC = Arteria iliaca communis; AIE = Arteria iliaca externa; AFS = Arteria femoralis superficialis; POP = Arteria poplitea; FIB = Arteria fibularis; ATP = Arteria tibialis posterior; ATA = Arteria tibialis anterior*

Tabelle 5: Lokalisation peripherer Gefäßerkrankungen in der Kontrollgruppe (N=42)

Gefäß	Rechte untere Extremität		Linke untere Extremität	
	Patientenanzahl (N)	Relative Häufigkeit (%)	Patientenanzahl (N)	Relative Häufigkeit (%)
AIC	5	11,9	5	11,9
AIE	5	11,9	2	4,8
AFS	34	81,0	36	85,7
POP	6	14,3	6	14,3
FIB	4	9,5	3	7,1
ATP	10	23,8	11	26,2
ATA	11	26,2	9	21,4

*AIC = Arteria iliaca communis; AIE = Arteria iliaca externa; AFS = Arteria femoralis superficialis; POP = Arteria poplitea; FIB = Arteria fibularis; ATP = Arteria tibialis posterior; ATA = Arteria tibialis anterior*

#### 4.1.8 Amputationen

Sowohl in der Paccocath-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe lag zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bei jeweils einem Patienten eine Amputation unterhalb des Kniegelenks vor (Paccocath-Gruppe 1/45 [2,2%], Kontrollgruppe 1/42 [2,4%]).

#### 4.1.9 Koronare und cerebrale Gefäßerkrankungen

Die Häufigkeit vorangegangener koronarer Interventionen betrug insgesamt 37,8% (N=17) in der Paccocath-Gruppe und 40,5% (N=17) in der Kontrollgruppe. Davon erhielten in der Gruppe mit den Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkathetern 47,1% der betroffenen Patienten eine PTCA und 58,8% eine koronare Stentimplantation. Einen koronaren Bypass hatten 52,9% der Patienten. In der Kontrollgruppe wurde bei 47,1% der betroffenen Patienten eine PTCA durchgeführt, eine koronare Stentimplantation fand bei 35,5% der Patienten statt. Der Prozentsatz der Patienten mit koronarem Bypass betrug 58,8% (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Art der vorangegangenen koronaren Interventionen

<i>Intervention</i>	<i>Paccocath-Gruppe</i> <i>N=17</i>		<i>Kontrollgruppe</i> <i>N=17</i>	
	<i>Anzahl</i> <i>(N)</i>	<i>Prozent</i> <i>(%)</i>	<i>Anzahl</i> <i>(N)</i>	<i>Prozent</i> <i>(%)</i>
PTCA	8	47,1	8	47,1
Stent	10	58,8	6	35,3
Bypass	9	52,9	10	58,8

*PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie*

Von 9 Patienten (20%) in der Paccocath-Gruppe und 7 Patienten (16,7%) in der Kontrollgruppe wurden bei Studieneinschluss vorangegangene cerebrovaskuläre Erkrankungen angegeben. Davon hatten 8 Patienten in der Paccocath-Gruppe und 4 Patienten in der Gruppe mit den unbeschichteten Ballonkathetern eine cerebrale Ischämie erlitten.

#### 4.1.10 Begleitmedikation

Alle Studienpatienten, mit Ausnahme eines Patienten in der Paccocath-Gruppe, nahmen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine Begleitmedikation ein. Davon hatten jeweils 32 Patienten (71,1%) in der Paccocath-Gruppe und 32 Patienten (76,2%) in der Kontrollgruppe während der letzten sechs Monate vor Studieneinschluss eine Medikation mit Acetylsalicylsäure erhalten. Zwei Patienten (4,8%) in der Kontrollgruppe nahmen bereits Clopidogrel vor Studieneinschluss ein.

## 4.2 Status der Studienläsionen bei Studieneinschluss

### 4.2.1 Anzahl und Verteilung der Studienläsionen und Non-Studienläsionen

Insgesamt wurden 87 Studienläsionen im Rahmen der Studie therapiert. Davon entfielen im Einzelnen 45 Studienläsionen auf die Paccocath-Gruppe und 42 auf die Kontrollgruppe. Neben den Studienläsionen wurden in beiden Gruppen weitere, so genannte Non-Studienläsionen mit undotierten Ballons behandelt. Insgesamt lag die durchschnittliche Anzahl therapierter Läsionen (Summe aus Studienläsionen und Non-Studienläsionen) pro Patient bei  $1,4 \pm 0,6$  in der Paccocath-Gruppe und bei 1,5

± 0,7 in der Kontrollgruppe (p=0,99). Die maximale Anzahl therapiertter Läsionen pro Patient betrug drei in beiden Gruppen.

Tabelle 7: Anzahl aller behandelten Läsionen (Gesamtheit der Studienläsionen und Non-Studienläsionen) pro Studienpatient

Gruppe	N	Miss.	Anzahl der behandelten Läsionen						
			Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Paccocath	45	0	1,4	0,6	1,0	1,0	1,0	2,0	3,0
Kontrolle	41	1	1,5	0,7	1,0	1,0	1,0	2,0	3,0

*N = Anzahl der Patienten, Miss = fehlende Angabe, Mean = durchschnittliche Anzahl der therapierten Läsionen, Std = Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum*

Tabelle 8: Häufigkeit der Läsionen (Gesamtheit der Studienläsionen und Non-Studienläsionen) pro Studienpatient

Gruppe	Anzahl der behandelten Läsionen								
	Fehlende Angabe		1		2		3		Gesamt
	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Paccocath	0	0,0	27	60,0	16	35,6	2	4,4	45
Kontrolle	1	2,4	26	61,9	10	23,8	5	11,9	42

*N = Anzahl der Patienten*

Bei jeweils etwa einem Drittel der Patienten in beiden Gruppen (Paccocath-Gruppe: N=18 [40,0%]; Kontrollgruppe: N=15 [35,7%]) wurden im Rahmen der Einschlussintervention Non-Studienläsionen in der AFS und im Stromgebiet distal der Studienläsion therapiert. Bei den übrigen Patienten erfolgte während der Einschlussintervention ausschließlich eine Dilatation der Studienläsion.

#### 4.2.2 Lokalisation der Studienläsionen

In beiden Gruppen waren die Studienläsionen in der AFS lokalisiert. Bei langstreckigen Läsionen der AFS lag eine popliteale Mitbeteiligung bei 6 Patienten (13,3%) in der Paccocath-Gruppe und bei 8 Patienten (19,0%) in der Kontrollgruppe vor ( $p=0,56$ ). Davon reichten bei je 4 Patienten in beiden Gruppen die Läsionen bis in das P II-Segment der Arteria poplitea (Paccocath-Gruppe 8,9%, Kontrollgruppe 9,5%;  $p=1,0$ ).

#### 4.2.3 Art der Studienläsion

Im Rahmen der Studie wurden sowohl Primärläsionen als auch Restenosen nach PTA oder Stentimplantation behandelt. Beide Gruppen waren hinsichtlich ihres Anteils an Primärläsionen bzw. Restenosen vergleichbar. Insgesamt handelte es sich bei den Studienläsionen deutlich häufiger um de-novo Läsionen. Bei etwa 2/3 aller Patienten lag eine Primärläsion vor. Bei dem verbleibenden Drittel der Studienpatienten war die Studienläsion eine Restenose.

Tabelle 9: Art der Studienläsion: Primärläsion - Restenose

Art der Läsion	Paccocath-Gruppe N=45		Kontrollgruppe N=42		p
	Anzahl (N)	Prozent (%)	Anzahl (N)	Prozent (%)	
Primärläsion	29	64,4	28	66,7	1,00
Restenose	16	35,6	14	33,3	1,00

Beim überwiegenden Teil der Restenosen handelte es sich bei der vorangegangenen Intervention um eine PTA. Der Anteil an in-Stent Restenosen war in beiden Studiengruppen deutlich geringer.

Tabelle 10: Art der vorangegangenen Intervention bei Restenosen

Vorangegangene Intervention	Paccocath-Gruppe N=45		Kontrollgruppe N=42		p
	Anzahl (N)	Prozent (%)	Anzahl (N)	Prozent (%)	
PTA	14	31,1	10	23,8	0,48
Stent	2	4,4	4	9,5	0,67

Entsprechend der Einschlusskriterien wurden Stenosen  $\geq 70\%$  und Okklusionen im Rahmen der Studie therapiert. Der Anteil an Stenosen überwog dabei in beiden Gruppen deutlich (Paccocath-Gruppe N=39 [86,7%]; Kontrollgruppe N=34 [81,0%]). In der Paccocath-Gruppe war der Anteil an Okklusionen etwas geringer als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant ( $p=0,56$ ). Insgesamt waren beide Studiengruppen bezüglich ihrer prozentualen Verteilung an Stenosen und Okklusionen vergleichbar (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Art der Läsion: Stenose - Okklusion

<i>Art der Läsion</i>	<i>Paccocath-Gruppe</i> <i>N=45</i>		<i>Kontrollgruppe</i> <i>N=42</i>	
	<i>Anzahl</i> <i>(N)</i>	<i>Prozent</i> <i>(%)</i>	<i>Anzahl</i> <i>(N)</i>	<i>Prozent</i> <i>(%)</i>
Stenose	39	86,7	35	81,0
Okklusion	6	13,3	8	19,0

Eine Kalzifizierung der Studienläsion lag bei 24 Patienten (53,3%) in der Gruppe mit den Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkathetern und bei 22 Patienten (52,4%) in der Kontrollgruppe vor ( $p=1,00$ ). Hinsichtlich des durchschnittlichen Stenosegrades und des MLD der Studienläsionen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Der durchschnittliche Stenosegrad der Studienläsionen betrug  $83,7 \pm 11,3\%$  in der Paccocath-Gruppe und  $83,7 \pm 16,4\%$  in der Kontrollgruppe ( $p=0,55$ ). Der MLD maß im Durchschnitt  $1,7 \pm 1,1$  mm in der Paccocath-Gruppe und  $1,4 \pm 1,0$  mm in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe lag der Referenzdiameter des Studiengefäßes bei durchschnittlich  $5,2 \pm 1,0$  mm. Der Referenzdiameter in der Paccocath-Gruppe war mit  $5,3 \pm 1,1$  mm im Durchschnitt von vergleichbarer Größe ( $p=0,23$ ). Die durchschnittliche Länge der Studienläsion war bei Studieneinschluss in der Kontrollgruppe höher als in der Paccocath-Gruppe. Während die durchschnittliche Läsionslänge in der Paccocath-Gruppe bei  $5,6 \pm 4,7$  cm lag, betrug diese  $6,5 \pm 5,3$  in der Gruppe, welche mit unbeschichteten Ballonkathetern behandelt wurde ( $p=0,45$ ). Die maximale Läsionslänge betrug 22,6 cm in der Paccocath-Gruppe und 19,2 cm in der Kontrollgruppe. Einen Überblick über die Länge, den Stenosegrad und den MLD der Studienläsionen, sowie den Referenzdiameter der Zielgefäße geben die Tabellen 12 bis 15.

Tabelle 12: Stenosegrad der Studienläsionen bei Studieneinschluss

Gruppe	N	Miss.	Stenosegrad (%)						
			Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Paccocath	45	0	83,7	11,3	60,0	75,0	85,0	90,0	100,0
Kontrolle	42	0	83,7	16,4	7,0	80,0	85,0	90,0	100,0

*N = Anzahl der Patienten, Miss = fehlende Angabe, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum*

Tabelle 13: Minimaler Lumendurchmesser (MLD) der Studienläsionen bei Studieneinschluss

Gruppe	N	Miss.	MLD (mm)						
			Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Paccocath	42	3	1,7	1,1	0,0	1,0	1,5	2,5	4,0
Kontrolle	41	1	1,4	1,0	0,0	0,5	2,0	2,0	3,0

*N = Anzahl der Patienten, Miss = fehlende Angabe, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum*

Tabelle 14: Länge der Studienläsionen bei Studieneinschluss

Gruppe	N	Miss.	Läsionslänge (cm)						
			Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Paccocath	44	1	5,6	4,7	0,8	2,1	4,0	6,1	22,6
Kontrolle	42	0	6,5	5,3	0,9	2,7	4,7	8,5	19,2

*N = Anzahl der Patienten, Miss = fehlende Angabe, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum*

Tabelle 15: Referenzdiameter des Studiengefäßes bei Studieneinschluss

Gruppe	N	Miss.	Referenzdiameter (mm)						
			Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Paccocath	43	2	5,3	1,1	3,1	4,9	5,2	6,2	7,5
Kontrolle	41	1	5,2	1,0	3,1	4,7	5,0	5,6	8,5

*N = Anzahl der Patienten, Miss = fehlende Angabe, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum*

#### 4.2.4 Einteilung der Studienläsionen nach der TASC II Klassifikation

Die Studienläsionen in beiden Patientengruppen wurden bei Studieneinschluss entsprechend der TASC II Klassifikation für femoropopliteale Läsionen eingeteilt.<sup>7</sup> Die beiden Patientengruppen wiesen bei Studieneinschluss vergleichbare Verteilungen bezüglich der TASC II Läsionsklassifikation auf ( $p=0,52$ ). Der Anteil an langstreckigen und komplexen Läsionen von den Typen TASC C und D lag in beiden Gruppen über 40%.

Tabelle 16: Einteilung der Studienläsionen nach der TASC II Klassifikation für femoropopliteale Läsionen

TASC Typ	Paccocath-Gruppe N=45		Kontrollgruppe N=42	
	Anzahl (N)	Prozent (%)	Anzahl (N)	Prozent (%)
A	14	31,1	21	50,0
B	11	24,4	4	9,5
C	16	35,6	10	23,8
D	4	8,9	7	16,7

### 4.3 Status des Studienbeines bei Studieneinschluss

#### 4.3.1 Distaler Ausstrom bei Studieneinschluss

Entsprechend der Einschlusskriterien der Studie musste der distale Ausstrom im Studienbein über mindestens ein offenes Unterschenkelgefäß gewährleistet sein. Bei

etwa einem Drittel der Patienten in beiden Studiengruppen war der distale Run-off über zwei Unterschenkelarterien gesichert (Paccocath-Gruppe 31,1%, Kontrollgruppe 35,7%). Drei funktionstüchtige Unterschenkelarterien lagen bei 37,8% der Patienten in der Paccocath-Gruppe und 47,6% in der Kontrollgruppe vor. Bei den übrigen Patienten erfolgte der distale Ausstrom über lediglich ein offenes Unterschenkelgefäß. Die durchschnittliche Anzahl funktionstüchtiger Unterschenkelgefäße bei Studieneinschluss betrug  $2,3 \pm 0,7$  in der Gruppe mit den unbeschichteten Ballonkathetern und  $2,1 \pm 0,8$  in der Paccocath-Gruppe ( $p=0,18$ ).

Tabelle 17: Distaler Ausstrom im Studienbein bei Studieneinschluss

<i>Offene distale Gefäße</i>	<i>Paccocath-Gruppe</i> <i>N=45</i>		<i>Kontrollgruppe</i> <i>N=42</i>	
	<i>Anzahl (N)</i>	<i>Prozent (%)</i>	<i>Anzahl (N)</i>	<i>Prozent (%)</i>
1	14	31,1	7	16,7
2	14	31,1	15	35,7
3	17	37,8	20	47,6

#### 4.3.2 Tibio-brachialer Quotient (TBQ) bei Studieneinschluss

Bei Studieneinschluss betrug der durchschnittliche tibio-brachiale Quotient (TBQ)  $0,7 \pm 0,3$  in der Paccocath-Gruppe und  $0,7 \pm 0,2$  in der Kontrollgruppe ( $p=0,33$ ).

Tabelle 18: Tibio-brachialer Quotient des Studienbeines bei Studieneinschluss

<i>Gruppe</i>	<i>N</i>	<i>Tibio-brachialer Quotient (TBQ)</i>							
		<i>Miss.</i>	<i>Mean</i>	<i>Std</i>	<i>Min</i>	<i>Q25</i>	<i>Median</i>	<i>Q75</i>	<i>Max</i>
Paccocath	36	9	0,7	0,3	0,0	0,6	0,7	0,8	2,0
Kontrolle	39	3	0,7	0,2	0,3	0,5	0,7	0,8	1,1

*N = Anzahl der Patienten, Miss = fehlende Angabe, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum*

### 4.3.3 Rutherford-Stadium bei Studieneinschluss

Bei Studieneinschluss wiesen die Patienten beider Gruppen ein im Durchschnitt vergleichbares Rutherford Stadium auf (Paccocath-Gruppe:  $2,7 \pm 0,6$ ; Kontrollgruppe  $2,9 \pm 0,6$ ). Mehr als zwei Drittel aller Studienpatienten hatten bei Studieneinschluss das Rutherford-Stadium 3. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung der Rutherford-Stadien in beiden Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden ( $p = 0,33$ ). Eine Übersicht geben die Tabellen 19 und 20.

Tabelle 19: Rutherford-Stadium bei Studieneinschluss

Gruppe	Rutherford-Stadium								
	N	Miss.	Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Paccocath	45	0	2,7	0,6	1,0	2,0	3,0	3,0	4,0
Kontrolle	42	0	2,9	0,6	1,0	3,0	3,0	3,0	4,0

*N = Anzahl der Patienten, Miss = fehlende Angabe, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max= Maximum*

Tabelle 20: Rutherford-Stadium bei Studieneinschluss - Häufigkeit

Gruppe	Rutherford-Stadium										
	Keine Angabe		1		2		3		4		Gesamt
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Paccocath	0	0,0	2	4,4	10	22,2	31	68,9	2	4,4	45
Kontrolle	0	0,0	1	2,4	7	16,7	31	73,8	3	7,1	42

*N = Anzahl der Patienten*

## 4.4 Intervention

Beim überwiegenden Teil der Studienpatienten erfolgte eine Punktion der kontralateralen Extremität mit Sondierung des Zielgefäßes in Cross-over Technik (Paccocath-Gruppe  $N=37$  [82,2%]; Kontrollgruppe  $N=31$  [73,8%],  $p=0,44$ ). Bei den übrigen Pa-

tienten wurde die Studienläsion nach ipsilateraler Punktion antegrad sondiert (Paccocath-Gruppe N=8 [17,8%]; Kontrolle N=11 [26,2%]). Um ein Kathetertrauma zu vermeiden, wurden Einführungsbestecke (Schleusen) eingesetzt. Bei allen Patienten, die den Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheter erhielten sowie bei 95,2% (N=40) der Patienten in der Kontrollgruppe wurden Schleusen mit einer Größe von 6 French verwendet. Bei den übrigen zwei Patienten in der Kontrollgruppe betrug die Schleusengröße 7 bzw. 8 French. Die Passage der Studienläsion erfolgte in beiden Gruppen überwiegend oder ausschließlich intraluminal (Paccocath-Gruppe N=45 [100%]; Kontrolle N=41 [97,6%]). Bei einem Patienten (2,4%) in der Gruppe mit den unbeschichteten Angioplastie-Ballonkathetern fand eine intraluminale und subintimale Passage der Zielläsion statt. In beiden Gruppen wurde ausschließlich mit Führungsdrähten ohne Verwendung zusätzlicher Devices gearbeitet.

#### 4.4.1 Anzahl, Länge und Durchmesser der Studienballonkatheter

Für die Dilatation der Zielläsionen wurden, der Läsionslänge entsprechend, zwischen ein und vier Studienballons verwendet. In der Paccocath-Gruppe wurden 82,2% (N=37) der Läsionen mit nur einem Studienballon behandelt. In der Kontrollgruppe waren es 73,8% (N=31).

Tabelle 21: Anzahl der Studienballons pro Studienläsion

<i>Anzahl der Studienballons</i>	<i>Paccocath-Gruppe N=45</i>		<i>Kontrollgruppe N=42</i>	
	<i>Anzahl (N)</i>	<i>Prozent (%)</i>	<i>Anzahl (N)</i>	<i>Prozent (%)</i>
1	37	82,2	31	73,8
2	7	15,6	7	16,7
3	1	2,2	2	4,8
4	0	0,0	2	4,8

Die Länge der Studienballonkatheter wurde der Läsionslänge entsprechend gewählt und variierte zwischen 4,0 und 10,0 cm. Die durchschnittliche Länge der Studienballons betrug  $5,7 \pm 2,1$  cm in der Paccocath-Gruppe und  $6,1 \pm 2,5$  cm in der Kontrollgruppe ( $p=0,38$ ).

Tabelle 22: Länge der Studienballons

Gruppe	N	Miss.	Länge der Studienballons (cm)						
			Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Paccocath	54	0	5,7	2,1	4,0	4,0	5,5	6,0	10,0
Kontrolle	59	0	6,1	2,5	4,0	4,0	6,0	10,0	10,0

*N = Anzahl der Patienten, Miss = fehlende Angabe, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum*

Die Durchmesser der Ballonkatheter wurden entsprechend dem Referenzdurchmesser der Studiengefäße gewählt. Für die Studie standen Ballonkatheter mit einem Durchmesser von 4 – 6 mm zur Verfügung. Bei etwa zwei Drittel der Studienpatienten wurden Ballonkatheter mit einem Durchmesser von 5 mm verwendet. Dreizehn Patienten (24,1%) in der Paccocath-Gruppe und sieben Patienten (11,9%) in der Kontrollgruppe erhielten einen Studienballon mit einem Durchmesser von 6 mm.

Tabelle 23: Durchmesser der Studienballonkatheter

Durchmesser (mm)	Paccocath-Gruppe		Kontrollgruppe	
	Anzahl (N)	Prozent (%)	Anzahl (N)	Prozent (%)
4	7	13,0	11	18,6
5	34	63,0	41	69,5
6	13	24,0	7	11,9
Gesamt	54	100,0	59	100,0

#### 4.4.2 Paclitaxelfreisetzung

In Abhängigkeit von Größe und Anzahl der verwendeten Ballons variierte die Gesamtdosis an Paclitaxel pro Patient in der Paccocath-Gruppe zwischen 1,3 und 12,2 mg. Die durchschnittliche Paclitaxeldosis pro Patient lag bei  $3,7 \pm 2,5$  mg. Die durchschnittliche Menge Paclitaxel pro Ballon betrug  $2,8 \pm 0,9$  mg. Mehr als 90% der Dosis wurden während der Intervention von der Ballonoberfläche freigesetzt. Postinterven-

tionell waren durchschnittlich noch  $6,4\% \pm 2,9\%$  der Ausgangsdosis auf der Ballonoberfläche nachweisbar.

#### 4.4.3 Nachdilatationen und Stentimplantation

Im Rahmen der Intervention traten bei jeweils 31,0% der Patienten in beiden Gruppen (Paccocath-Gruppe: 14/45; Kontrolle: 13/42) Dissektionen auf.

Nachdilatationen waren in beiden Gruppen seltener und wurden mit undotierten Ballonkathetern durchgeführt. Bei sieben Patienten (15,6%) in der Paccocath-Gruppe und vier Patienten (9,5%) in der Kontrollgruppe war eine Nachdilatation der Studienläsion notwendig. Die übrigen Patienten wiesen nach initialer Dilatation mit dem Studienballonkatheter ein zufriedenstellendes Ergebnis auf, so dass keine Indikation zur Nachdilatation bestand.

Aufgrund von Dissektionen oder elastischem Recoil war bei vier Patienten (8,9%) in der Paccocath-Gruppe und sechs Patienten (14,3%) in der Kontrollgruppe eine Stentimplantation erforderlich ( $p=0,51$ ). Bei acht Patienten wurden dabei Luminex-Stents (Bard; Tempe, Ariz) verwendet. Ein Patient in der Kontrollgruppe erhielt einen Sinus-Stent (OptiMed, Ettlingen, Germany) Bei einem Patienten in der Paccocath-Gruppe erfolgte die Implantation eines Smart-Stents (Cordis Endovascular; Miami, Fla). Die Länge der implantierten Stents variierte zwischen 4,0 und 6,0 cm in der Länge und 6,0 mm und 8,0 mm im Durchmesser. Bei einem Patienten in der Paccocath-Gruppe war die Implantation von vier Luminex-Stents aufgrund sofortiger Reokklusion der langstreckigen Studienläsion nach vorangegangener Ballondilatation notwendig. Bei allen übrigen Patienten wurde jeweils nur ein Stent eingesetzt.

#### 4.4.4 Interventionsdauer und Dokumentation der Ergebnisse

Die Dokumentation der Interventionsergebnisse erfolgte in 2 Ebenen: posterior-anterior sowie RAO (right anterior oblique projection) bzw. LAO (left anterior oblique projection) prä- und postinterventionell.

Die Intervention wurde bei allen Studienpatienten erfolgreich abgeschlossen. Die Dauer der Intervention variierte zwischen 20 und 120 Minuten in der Paccocath-Gruppe und 30 und 120 Minuten in der Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Interventionsdauer von der Drahtpassage bis zur Anlage des Druckverbands betrug  $68 \pm$

22 Minuten in der Paccocath-Gruppe und  $75 \pm 21$  Minuten in der Kontrollgruppe ( $p=0,13$ ).

#### 4.4.5 Verschluss der Punktionsstelle

Bei 40,5% (N=17) der Patienten in der Kontroll-Gruppe und 42,2% (N=19) der Patienten in der Paccocath-Gruppe wurde die Punktionsstelle manuell komprimiert. Die Verwendung eines Verschlusssystems erfolgte bei 64,4% (N=29) der Patienten in der Paccocath-Gruppe. Bei 3 Patienten (10,3%) konnte damit kein erfolgreicher Verschluss der Punktionsstelle erreicht werden, so dass eine manuelle Kompression nötig war. In der Kontrollgruppe wurde bei 25 Patienten (59,5%) ein Verschlusssystem erfolgreich eingesetzt.

#### 4.4.6 Technischer Erfolg der Intervention

Die initiale technische Erfolgsrate, gerechnet von der Drahtpassage der Läsion bis zum Verschluss der Punktionsstelle, betrug in beiden Studiengruppen 100%. Die Residualstenose betrug in der Kontrollgruppe  $27 \pm 14\%$  und in der Paccocath-Gruppe  $23 \pm 13\%$ .

### 4.5 Periinterventionelle Komplikationen

Während und kurz nach der Intervention wurde bei jeweils zwei Patienten in beiden Gruppen ein unerwünschtes Ereignis (AE= adverse event) beobachtet. Bei einem Patienten in der Paccocath-Gruppe trat im Rahmen der Intervention eine periphere Embolie auf. Bei einem weiteren Patienten dieser Gruppe wurde postinterventionell ein Exanthem beobachtet. In der Kontrollgruppe kam es bei einem Patienten postinterventionell zu einem temporären Kreatinin-Anstieg. Bei einem weiteren Patienten, welcher einen unbeschichteten Ballonkatheter erhalten hatte, trat eine allergoide Reaktion auf. Blutungen sowie akute oder subakute Thrombosen wurden nicht beobachtet.

#### 4.6 Tibio-brachialer Quotient 72 Stunden postinterventionell

Der TBQ wurde 72 Stunden postinterventionell erneut in beiden Gruppen bestimmt und mit den präinterventionellen Werten verglichen. Der durchschnittliche TBQ 72 Stunden postinterventionell betrug  $0,8 \pm 0,2$  in der Paccocath-Gruppe und  $0,9 \pm 0,2$  in der Kontrollgruppe ( $p=0,16$ ). In der Paccocath-Gruppe war eine durchschnittliche Zunahme des TBQ um  $0,1 \pm 0,2$  im Vergleich zu präinterventionellen Messungen zu verzeichnen, in der Kontrollgruppe um  $0,2 \pm 0,2$ .

Tabelle 24: TBQ 72 Stunden postinterventionell

Gruppe	N	Miss.	TBQ 72 Stunden postinterventionell						
			Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Paccocath	27	18	0,8	0,2	0,4	0,7	0,8	1,0	1,4
Kontrolle	25	17	0,9	0,2	0,4	0,8	0,9	1,0	1,1

*N = Anzahl der Patienten, Miss = fehlende Angabe, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum*

#### 4.7 6-Monats-Follow-up

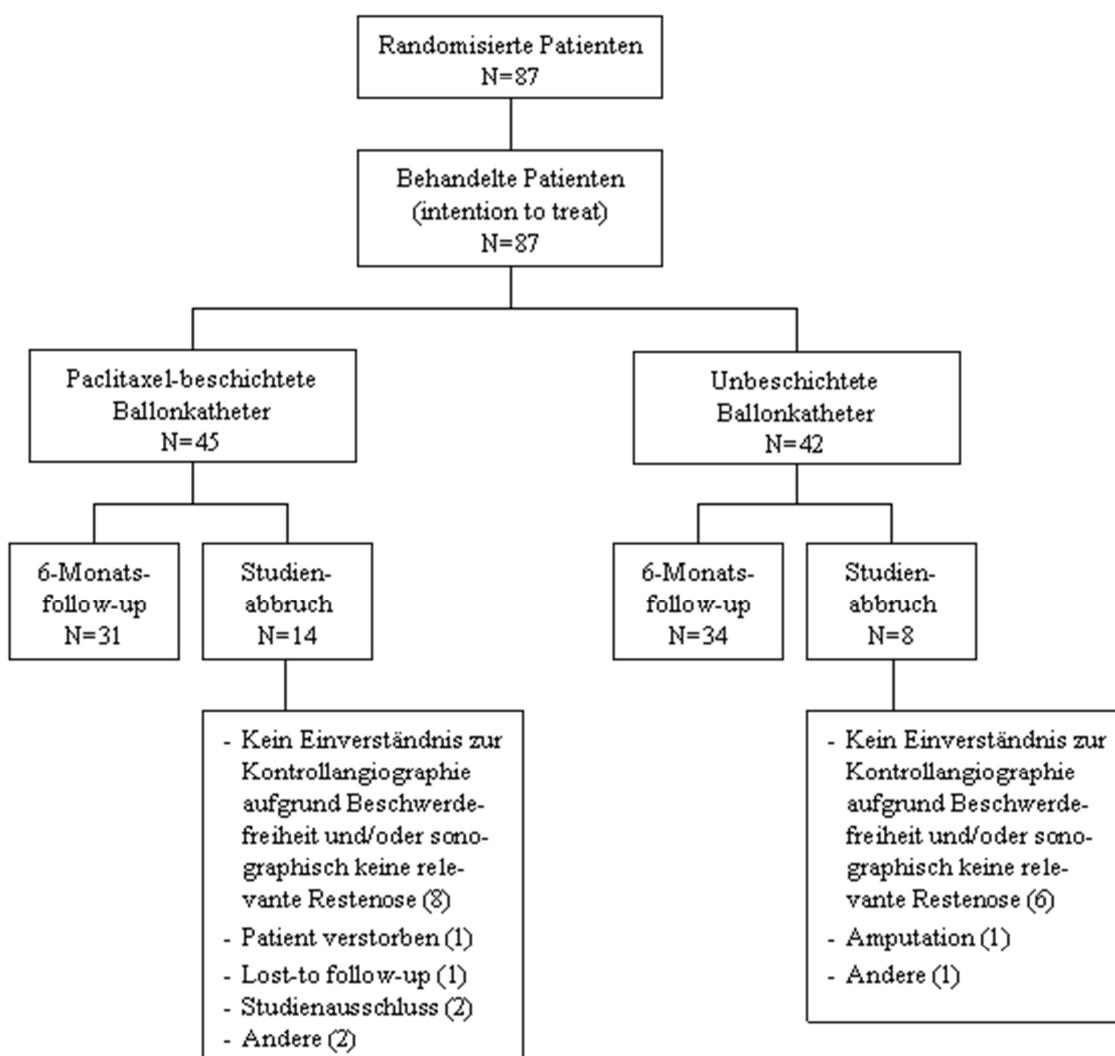
Sechs Monate nach der Einschlussintervention wurden die Studienläsionen mittels DSA überprüft und mit den Ergebnissen post interventionem verglichen. Zwei Patienten in der Paccocath-Gruppe wurden vom 6-Monats-Follow-up ausgeschlossen, da eine Protokollverletzung vorlag. Ein Patient wurde nachträglich ausgeschlossen, da er nicht dem Protokoll entsprechend behandelt worden war. Ein weiterer Patient musste ausgeschlossen werden, da im Follow-up-Intervall im Studienbein proximal der Studienläsion die Anlage eines Bypasses erfolgt war.

Ein Patient in der Paccocath-Gruppe verstarb im Follow-up-Intervall infolge eines Multiorganversagens. Ein weiterer Patient in der Paccocath-Gruppe stellte sich post interventionem nicht mehr in der Klinik für Strahlenheilkunde der Charité- Campus Virchow Klinikum vor. Acht Patienten in der Paccocath-Gruppe sowie sechs Patienten in der Kontrollgruppe, lehnten die Kontrollangiographie im Rahmen des 6-Monats-Follow-up aufgrund subjektiver Beschwerdefreiheit ab oder wiesen sonogra-

phisch keine relevanten Restenosen auf. Von diesen Patienten liegen telefonische Auskünfte über den Gesundheitszustand sowie die Ergebnisse der dopplersonographischen Untersuchungen vor. Ein Patient in der Paccocath-Gruppe und ein Patient in der Kontrollgruppe erschienen nicht zum Follow-up, da sie zu diesem Zeitpunkt aufgrund eines akuten Myokardinfarktes hospitalisiert waren. Von einem Patienten in der Kontrollgruppe, bei dem während des Follow-up-Intervalls eine Unterschenkelamputation beidseits erfolgt war, liegen ebenfalls keine Follow-up-Ergebnisse vor.

Insgesamt nahmen 31 Patienten in der Paccocath-Gruppe (68,8%) und 34 Patienten der Kontrollgruppe (80,9%) am 6-Monats-Follow-up teil. Eine Übersicht gibt die Abbildung 2.

Abbildung 2: Studienpopulation bei Studieneinschluss und zum 6-Monats-Follow-up



#### 4.7.1 Follow-up-Intervall

Der durchschnittliche Follow-up-Zeitraum betrug  $7,2 \pm 1,8$  Monate in der Paccocath-Gruppe und  $6,9 \pm 2,0$  Monate in der Kontrollgruppe ( $p=0,44$ ). Das maximale Zeitintervall zwischen Einschlussintervention und Reangiographie umfasste 13,2 Monate in der Paccocath-Gruppe

Tabelle 25: Zeitraum zwischen Einschlussintervention und Follow-up

<i>Zeitraum zwischen Einschlussintervention und Follow-up (Monate)</i>									
<i>Gruppe</i>	<i>N</i>	<i>Miss.</i>	<i>Mean</i>	<i>Std</i>	<i>Min</i>	<i>Q25</i>	<i>Median</i>	<i>Q75</i>	<i>Max</i>
Paccocath	31	14	7,2	1,8	4,2	6,1	6,6	7,8	13,2
Kontrolle	34	8	6,9	2,0	2,5	5,9	6,4	7,6	12,9

*N = Anzahl der Patienten beim 6-Monats-Follow-up, Miss = fehlende Angaben, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum*

#### 4.7.2 Primäre Offenheitsrate der Studienläsion

Mittels DSA wurde bei 31 Patienten in der Paccocath-Gruppe und 34 Patienten in der Kontrollgruppe die primäre Offenheitsrate sechs Monate post interventionem bestimmt. Die durchschnittliche primäre Offenheitsrate in der Paccocath-Gruppe betrug 93,5% versus 94,1% in der Kontrollgruppe ( $p=1,0$ ).

Tabelle 26: Primäre Offenheitsrate der Studienläsion zum 6-Monats-Follow-up

<i>Primäre Offenheitsrate der Studienläsion</i>					
<i>Gruppe</i>	<i>Nein</i>		<i>Ja</i>		<i>Gesamt</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>
Paccocath	2	6,5	29	93,5	31
Kontrolle	2	5,9	32	94,1	34

#### 4.7.3 Binäre Restenoserate der Studienläsion

Im Follow-up-Zeitraum traten bei Patienten, welche den beschichteten Angioplastie-Ballonkatheter erhalten hatten, im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant seltener Restenosen oder Reokklusionen der Studienläsion auf. Die mittels DSA bestimmte binäre Restenoserate betrug 19,4% (N=6) in der Paccocath-Gruppe und 47,1% (N=16) in der Kontrollgruppe (p=0,035).

Tabelle 27: Binäre Restenoserate der Studienläsion zum 6-Monats-Follow-up

Gruppe	Binäre Restenoserate der Studienläsion				Gesamt N
	Nein		Ja		
	N	%	N	%	
Paccocath	25	80,6	6	19,4	31
Kontrolle	18	52,9	16	47,1	34

#### 4.7.4 Referenzdiameter des Studiengefäßes

Der Referenzdiameter des Studiengefäßes war zum Nachbeobachtungstermin in beiden Studiengruppen vergleichbar hoch. Der durchschnittliche Referenzdiameter betrug je  $5,2 \pm 0,9$  mm in der Paccocath-Gruppe und  $5,2 \pm 0,7$  mm in der Kontrollgruppe (p=0,62).

Tabelle 28: Referenzdiameter des Studiengefäßes zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-up

Gruppe	N	Referenzdiameter in mm zum 6-Monats-Follow-up						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Paccocath	30	5,2	0,9	3,7	4,9	5,2	5,6	7,0
Kontrolle	33	5,2	0,7	3,0	4,9	5,1	5,7	6,5

N = Anzahl der Patienten, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum

#### 4.7.5 Minimaler Lumendurchmesser (MLD) der Studienläsionen

Mittels DSA wurde der MLD in den Studienläsionen zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-up bestimmt. Der MLD in der Paccocath-Gruppe ist dabei mit  $3,4 \pm 1,2$  mm im Durchschnitt signifikant höher als mit  $2,7 \pm 1,4$  mm in der Kontrollgruppe ( $p=0,037$ ).

Tabelle 29: MLD der Studienläsionen zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-up

Gruppe	N	MLD in mm zum 6-Monats-Follow-up						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Paccocath	31	3,4	1,2	0,0	2,9	3,6	4,2	5,6
Kontrolle	34	2,7	1,4	0,0	1,6	2,7	3,8	5,1

*MLD = minimaler Lumendurchmesser, N = Anzahl der Patienten, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum*

#### 4.7.6 Late Lumen Loss (LLL)

Primärer Endpunkt der Studie war die Evaluation des LLL der therapierten Gefäßabschnitte in den Studiengruppen nach sechs Monaten. Der LLL fällt in der Paccocath-Gruppe mit  $0,5 \pm 1,1$  mm signifikant geringer aus als in der Kontrollgruppe, in welcher der LLL  $1,0 \pm 1,1$  mm im Durchschnitt beträgt ( $p= 0,031$ ).

Tabelle 30: Late Lumen Loss zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-up

Gruppe	N	LLL in mm zum 6-Monats-Follow-up						
		Mean	Std	Min	Q25	Median	Q75	Max
Paccocath	31	0,5	1,1	-1,2	0,0	0,3	0,8	3,9
Kontrolle	34	1,0	1,1	-1,0	0,4	0,8	1,6	3,6

*6-Mo-Fup = 6-Monats-Follow-up, N = Anzahl der Patienten, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum*

#### 4.7.7 Reinterventionen in der Studienläsion (TLR - Target Lesion Revascularization) im Follow-up-Intervall

In der Paccocath-Gruppe wurde im Follow-up-Intervall bei 3 Patienten (6,7%) eine Reintervention in der Studienläsion durchgeführt. Im Vergleich dazu war die TLR-Rate in der Kontrollgruppe mit N=14 (33,3%) signifikant höher ( $p=0,0024$ ). Die Mehrzahl der Reinterventionen erfolgte im Follow-up-Intervall aufgrund erneuter Beschwerden des Patienten (11 von 14 Patienten in der Kontrollgruppe und 2 von 3 Patienten in der Paccocath-Gruppe). Bei den übrigen Patienten wurde im Rahmen der Kontrollangiographie nach sechs Monaten angiographisch die Indikation zur Reintervention gestellt.

Tabelle 31: Reinterventionen in der Studienläsion zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-up

Gruppe	Reintervention in der Studienläsion						Gesamt N
	N	Nein		Ja		N	
			%		%		
Paccocath	42		91,1	3		6,7	45
Kontrolle	28		66,7	14		33,3	42

Des Weiteren wurde bei vier Patienten in der Kontrollgruppe (9,5%) und bei zwei Patienten in der Paccocath-Gruppe (4,4%) eine Reintervention in der Non-Studienläsion durchgeführt.

#### 4.7.8 Tibio-brachialer Quotient (TBQ)

Im Vergleich zu präinterventionellen Werten konnte in beiden Gruppen eine Verbesserung des TBQ zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-up beobachtet werden. Es konnte jedoch in beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Anstieg des TBQ zwischen den Messungen bei Studieneinschluss, 72 Stunden post interventionem und zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-up festgestellt werden. Im Vergleich zum TBQ bei Studieneinschluss wurde in der Paccocath-Gruppe 72 Stunden nach der Intervention ein um durchschnittlich  $0,1 \pm 0,2$  höherer TBQ bestimmt. In der Kontroll-

gruppe stieg der TBQ in diesem Zeitintervall um durchschnittlich  $0,2 \pm 0,2$  im Vergleich zum Ausgangswert. Zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-up war der TBQ in der Paccocath-Gruppe um durchschnittlich  $0,2 \pm 0,2$ , in der Kontrollgruppe um  $0,2 \pm 0,3$  gegenüber den Werten nach PTA erhöht ( $p=0,1$ ).

Beide Gruppen waren hinsichtlich des TBQ vor Studieneinschluss, 72 Stunden postinterventionell und zum 6-Monats-Follow-up vergleichbar. Zum Zeitpunkt der jeweiligen Messung fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ( $p=0,33$  präinterventionell;  $p=0,16$  nach 72 Stunden,  $p=0,9$  zum 6-Monats-Follow up).

Tabelle 32: TBQ bei Studieneinschluss und zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-up

<i>TBQ bei Studieneinschluss und zum 6-Monats-Follow-up</i>										
<i>Gruppe</i>	<i>Zeitpunkt</i>	<i>N</i>	<i>Miss.</i>	<i>Mean</i>	<i>Std</i>	<i>Min</i>	<i>Q25</i>	<i>Med.</i>	<i>Q75</i>	<i>Max</i>
Paccocath	Ein-schluss	36	9	0,7	0,3	0,0	0,6	0,7	0,8	2,0
	6-Mo-Fup	26	19	0,8	0,1	0,5	0,7	0,8	0,9	1,2
Kontrolle	Ein-schluss	39	3	0,7	0,2	0,3	0,5	0,7	0,8	1,1
	6-Mo-Fup	24	18	0,8	0,2	0,5	0,7	0,8	0,9	1,5

*Einschluss = Einschlussintervention, 6-Mo-Fup = 6-Monats-Follow-up, N = Anzahl der Patienten, Miss = fehlende Angabe, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Med = Median, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum*

Tabelle 33: Veränderungen des TBQ 72 Stunden postinterventionell und zum 6-Monats-Follow-up im Vergleich zum TBQ bei Studieneinschluss

<i>Veränderung des TBQ im Vergleich zum Studieneinschluss</i>										
<i>Gruppe</i>	<i>Zeitpunkt</i>	<i>N</i>	<i>Miss.</i>	<i>Mean.</i>	<i>Std</i>	<i>Min</i>	<i>Q25</i>	<i>Med.</i>	<i>Q75</i>	<i>Max</i>
Paccocath	72 h post.	24	21	0,1	0,2	-0,6	0,0	0,1	0,3	0,4
	6-Mo-Fup	20	25	0,2	0,2	-0,1	0,0	0,2	0,2	0,6
Kontrolle	72 h post	25	17	0,2	0,2	-0,3	0,0	0,2	0,3	0,6
	6-Mo-Fup	23	19	0,2	0,3	-0,3	0,0	0,2	0,4	1,0

72 h post = 72 Stunden postinterventionell, 6-Mo-Fup = 6-Monats-Follow-up, N = Anzahl der Patienten, Miss = fehlende Angabe, Mean = Durchschnitt, Std = Stan-

Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum

#### 4.7.9 Rutherford-Stadium

Beide Studiengruppen wurden bei Studieneinschluss und sechs Monate postinterventionell hinsichtlich ihres Rutherford-Stadiums verglichen. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wiesen die Patienten beider Gruppen ein vergleichbares durchschnittliches Rutherford-Stadium auf (Paccocath-Gruppe  $2,8 \pm 0,6$ ; Kontrolle  $2,9 \pm 0,6$ ,  $p=0,43$ ). Das Rutherford-Stadium sechs Monate postinterventionell betrug im Durchschnitt  $1,3 \pm 1,1$  in der Paccocath-Gruppe und  $2,1 \pm 1,1$  in der Kontrollgruppe.

Tabelle 34: Rutherford-Stadium bei Studieneinschluss und zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-up

Gruppe	Zeitpunkt	N	Miss.	Rutherford-Stadium						
				Mean	Std	Min	Q25	Med	Q75	Max
Paccocath	Ein-schluss	43	2	2,8	0,6	1,0	2,0	3,0	3,0	4,0
	6-Mo-Fup	31	14	1,3	1,1	0,0	0,0	1,0	2,0	3,0
Kontrolle	Ein-schluss	42	0	2,9	0,6	1,0	3,0	3,0	3,0	4,0
	6-Mo-Fup	31	11	2,1	1,1	0,0	1,0	3,0	3,0	3,0

6-Mo-Fup = 6-Monats-Follow-up, N = Anzahl der Patienten, Miss = fehlende Angabe, Mean = Durchschnitt, Std = Standardabweichung, Min = Minimum, Q25 = 25. Quartil, Med = Median; Q75 = 75. Quartil, Max = Maximum

Im Vergleich zum Studieneinschluss kam es bei mehr als der Hälfte der Patienten in der Paccocath-Gruppe zu einer Verbesserung des Rutherford-Stadiums im Follow-up-Intervall. Dagegen wurden in der Kontrollgruppe im gleichen Zeitraum Verbesserungen bei nur etwa einem Drittel der Patienten beobachtet. Verschlechterungen im Rutherford-Stadium wurden bei zwei Patienten der Kontrollgruppe und keinem Patienten in der Paccocath-Gruppe im Nachbeobachtungszeitraum festgestellt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten die Patienten in der Paccocath-Gruppe nach sechs Monaten ein signifikant besseres Rutherford-Stadium ( $p=0,045$ ). Die folgende Tabel-

le stellt die Veränderungen im Rutherford-Stadium zwischen Studieneinschluss und zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-up in beiden Gruppen dar.

Tabelle 35: Bewertung des Rutherford-Stadiums im Vergleich zum Studieneinschluss

<i>Rutherford-Stadium im Vergleich zum Studieneinschluss</i>									
	<i>Keine Angabe</i>		<i>Schlechter</i>		<i>Unverändert</i>		<i>Besser</i>		<i>Gesamt</i>
Gruppe	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Paccocath	11	24,4	0	0,0	8	17,8	26	57,8	45
Kontrolle	10	23,8	2	4,8	15	35,7	15	35,7	42

#### 4.7.10 Amputationen im Follow-up-Intervall

Bei Studieneinschluss lag bei einem Patienten in der Paccocath-Gruppe eine Unterschenkelamputation rechts vor. In der Kontrollgruppe hatte ein Patient vor Studieneinschluss eine Unterschenkelamputation links erhalten. Im Verlauf des 6-Monats-Follow-up wurden keine weiteren Amputationen in der Paccocath-Gruppe durchgeführt. Dagegen wurde bei einem weiteren Patienten (2,4%) in der Kontrollgruppe die Indikation zur Unterschenkelamputation beidseits gestellt ( $p=0,48$ ).

#### 4.7.11 Gefäßstatus

Die DSA aller Patienten sechs Monate post interventionem wurden mit Aufnahmen der Einschlussintervention verglichen und der Gefäßstatus des Studienbeines beurteilt. Bei mehr als einem Drittel aller Patienten in beiden Studiengruppen war der Status der Studienläsion sechs Monate post interventionem unverändert gegenüber dem Zustand nach erfolgreicher Einschlussintervention. Eine Verschlechterung des Status der Studienläsion trat in der Kontrollgruppe etwa doppelt so häufig auf wie in der Paccocath-Gruppe. In der Paccocath-Gruppe konnte bei vier Patienten (8,9%) eine Verbesserung des Status der Studienläsion gegenüber dem Zustand nach Einschlussintervention festgestellt werden. Ein unveränderter Status im Studiengefäß (Arteria femoralis superficialis und Arteria poplitea) im Vergleich zum Status unmittelbar nach der Einschlussintervention wurde bei 46,7% (N=21) der Patienten in der Paccocath-Gruppe und 57,1% (N=24) der Patienten in der Kontrollgruppe beobachtet.

tet. Der Anteil an Patienten, die gegenüber dem Zustand nach der Einschlussintervention eine Verschlechterung in dem Studiengefäß aufwiesen, war in beiden Gruppen vergleichbar (Paccocath-Gruppe 24,4% [N=11], Kontrollgruppe 23,8% [N=10]). Bei mehr als zwei Drittel der Patienten in beiden Gruppen war sechs Monate post interventionem der Gefäßstatus in den Unterschenkelarterien und des Arcus plantaris profundus gegenüber der Einschlussintervention unverändert. Bei den übrigen Patienten trat eine Verschlechterung des Gefäßstatus auf. Eine Verbesserung im distalen Stromgebiet im Vergleich zur Einschlussintervention konnte in beiden Gruppen nicht beobachtet werden.

Tabelle 36: Status der Studienläsion zum 6-Monats-Follow-up im Vergleich zum Status post interventionem

	<i>Status der Studienläsion zum 6-Monats-Follow-up</i>								
	<i>Keine Angabe</i>		<i>Besser</i>		<i>Unverändert</i>		<i>Schlechter</i>		<i>Gesamt</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>
Paccocath	13	28,9	4	8,9	19	42,2	9	20,0	45
Kontrolle	8	19,0	0	0,0	15	35,7	19	45,2	42

Tabelle 37: Status des Studiengefäßes zum 6-Monats-Follow-up im Vergleich zum Status post interventionem

	<i>Status des Studiengefäßes zum 6-Monats-Follow-up</i>								
	<i>Keine Angabe</i>		<i>Besser</i>		<i>Unverändert</i>		<i>Schlechter</i>		<i>Gesamt</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>
Paccocath	13	28,9	0	0,0	21	46,7	11	24,4	45
Kontrolle	8	19,0	0	0,0	24	57,1	10	23,8	42

Tabelle 38: Status der Unterschenkelarterien zum 6-Monats-Follow-up im Vergleich zum Status post interventionem

	<i>Status der Unterschenkelarterien zum 6-Monats-Follow-up</i>								
	<i>Keine Angabe</i>		<i>Besser</i>		<i>Unverändert</i>		<i>Schlechter</i>		<i>Gesamt</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>
Paccocath	13	28,9	0	0,0	30	66,7	2	4,4	45
Kontrolle	8	19,0	0	0,0	31	73,8	3	7,1	42

Tabelle 39: Status des Fußbogens zum 6-Monats-Follow-up im Vergleich zum Status post interventionem

	<i>Status des Fußbogens zum 6-Monats-Follow-up</i>								
	<i>Keine Angabe</i>		<i>Besser</i>		<i>Unverändert</i>		<i>Schlechter</i>		<i>Gesamt</i>
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>
Paccocath	13	28,9	0	0,0	32	71,1	0	0,0	45
Kontrolle	9	21,4	0	0,0	29	69,0	4	9,5	42

#### 4.7.12 Distaler Ausstrom

Beide Gruppen wurden hinsichtlich ihres Unterschenkel-Gefäßstatus bei Studieneinschluss und sechs Monate postinterventionell verglichen. Bei der Einschlussintervention erfolgte der distale Ausstrom bei etwa einem Drittel der Patienten in beiden Studiengruppen über zwei offene Unterschenkelgefäße. Der distale Run-off sechs Monate postinterventionell ist in beiden Gruppen mit den Daten bei Studieneinschluss vergleichbar.

Tabelle 40: Distaler Ausstrom über offene Unterschenkelgefäße (1–3) bei Studieneinschluss und zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-up

Gruppe	Zeitpunkt	Keine Angabe		Distaler Ausstrom						
				1		2		3		Ges
		N	%	N	%	N	%	N	%	N
Paccocath	Einschluss	0	0,0	14	31,1	14	31,1	17	37,8	45
	6-Mo-Fup	13	28,9	11	24,4	7	15,6	14	31,1	45
Kontrolle	Einschluss	0	0,0	7	16,7	15	35,7	20	47,6	42
	6-Mo-Fup	8	19,0	6	14,3	14	33,3	14	33,3	42

*Ges = Gesamt, 6-Mo-Fup = 6-Monats-Follow-up*

#### 4.7.13 Serious Adverse Events (SAEs) im Follow-up-Intervall

Im Verlauf des 6-Monats-Follow-up wurden alle weiteren aufgetretenen SAEs wie Blutungen (einschließlich cerebraler Blutungen), außerplanmäßige Angiographien, Bluttransfusionen (Erythrozyten, Thrombozyten), chirurgische Gefäßerweiterungen oder andere operative Eingriffe an der unteren Extremität, weitere PTAs oder Stentimplantationen, ein erneuter Krankenhausaufenthalt oder das Versterben des Patienten analysiert und dokumentiert.

Bei je 22 Patienten in beiden Gruppen, 48,9% in der Paccocath-Gruppe und 52,4% in der Kontrollgruppe, traten im Verlauf des 6-Monats-Follow-up ein oder mehrere SAEs auf. Die meisten SAEs stellten vaskuläre Interventionen im Follow-up-Intervall einschließlich Reinterventionen in der Studienläsion dar.

In keinem der Fälle konnte ein kausaler Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und dem Auftreten des SAE nachgewiesen werden. Weder in der Paccocath-Gruppe noch in der Kontrollgruppe trat dabei eine ungewöhnliche Häufung an SAEs auf.

Bei einem Patienten in der Kontrollgruppe (2,4%) wurde im Follow-up-Intervall eine Unterschenkelamputation beidseits durchgeführt. Ein Patient (2,2%) in der Paccocath-Gruppe verstarb infolge eines Multiorganversagens. Bei einem weiteren Patienten in der Paccocath-Gruppe (2,2%) erfolgte die Anlage eines Bypasses proximal der

Studienläsion. Bei 17 Patienten (37,8%) in der Paccocath-Gruppe und 18 Patienten (42,9%) in der Kontrollgruppe wurde im Follow-up-Intervall oder im Rahmen der Kontrollangiographie sechs Monate post interventionem eine weitere PTA oder Stentimplantation durchgeführt. Bei 10 Patienten (22,2%) in der Paccocath-Gruppe und 14 Patienten (33%) in der Kontrollgruppe handelte es sich dabei um eine Reintervention im Studiengefäß.

Bei einer Patientin (2,2%) in der Paccocath-Gruppe erfolgte eine Inzision und Debridement eines Abszesses in der rechten Leiste, welcher nach der Einschlussintervention an der Punktionsstelle entstanden war. Bei einer weiteren Patientin in der Paccocath-Gruppe fand im Follow-up-Intervall ein chirurgischer Eingriff im Gastrointestinaltrakt statt. Detaillierte Informationen bezüglich Indikation und Art des Eingriffs liegen nicht vor. Ein Patient in der Paccocath-Gruppe (2,2%) erlitt einen cerebralen Insult infolge cerebrovaskulärer Ischämie.

Bei einem weiteren Patienten in dieser Gruppe erfolgte eine PTCA und Stentimplantation. Des Weiteren erhielt ein Patient (2,2%) in der Paccocath-Gruppe einen Herzschrittmacher im Follow-up-Intervall. Eine Patientin (2,4%) in der Kontrollgruppe erlitt im Follow-up-Zeitraum eine Patellafraktur in Folge eines Sturzes.

## 5 Diskussion

In der vorliegenden prospektiv randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter bei der Reduktion der Restenoserate nach PTA in femoropoplitealen Arterien untersucht sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der Paclitaxel-Beschichtung überprüft. Als primärer Endpunkt der Studie wurde der angiographisch bestimmte LLL in der Studienläsion sechs Monate post interventionem gewählt. Sekundäre Studienendpunkte stellten die primäre Offenheitsrate, die binäre Restenoserate, die Revaskularisationsrate in der Studienläsion, der tibio-brachiale Quotient und das Rutherford-Stadium sechs Monate postinterventionell dar.

### 5.1 Derzeitiges therapeutisches Konzept für femoropopliteale Stenosen und Okklusionen

Die Transatlantic Inter-Society Consensus-Arbeitsgruppe (TASC), veröffentlichte im Jahr 2000 Richtlinien zur Therapie der PAVK, welche im Jahr 2007 überarbeitet wurden. Die TASC hält eine interventionelle Therapie nur bei Patienten mit Claudicatio intermittens nach Versagen konservativer Ansätze, wie z. B. Gehtraining und Reduktion der Risikofaktoren, für indiziert. Im Hinblick auf mögliche Therapieoptionen wurden periphere Läsionen entsprechend ihrer Morphologie in vier Kategorien (A, B, C, D) eingeteilt<sup>7,11</sup>. TASC Typ A Läsionen umfassen einzelne, bis zu 10 cm lange Stenosen sowie einzelne Okklusionen mit einer Länge  $\leq 5$ cm. Für diese Läsionen stellen interventionelle Verfahren die Therapie der Wahl dar. Bei TASC Typ B und C Läsionen werden keine klaren Empfehlungen für eine Behandlung mit endovaskulären oder chirurgischen Verfahren gegeben. Vielmehr sollten die Bedürfnisse und Begleiterkrankungen des Patienten sowie die Erfahrungen des Arztes in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden. Einzelne Stenosen oder Okklusionen mit einer Länge  $\leq 15$  cm, welche nicht die Arteria poplitea betreffen; multiple, bis zu 5 cm lange Läsionen; stark kalzifizierte, bis zu 5 cm lange Okklusionen; einzelne popliteale Stenosen sowie multiple Läsionen mit einem schlechten tibialen Ausstrom werden zu den TASC Typ B Läsionen gezählt. Zu den TASC Typ C Läsionen gehören multiple, kalzifizierte oder nicht kalzifizierte Läsionen mit einer Länge über 15 cm sowie rezidivierende Stenosen und Okklusionen, welche einer Therapie nach zwei vorangegangenen interventionellen Verfahren benötigen. Entsprechend den Empfehlungen

der TASC-Arbeitsgruppe ist die Bypasschirurgie Therapie der Wahl bei TASC Typ D Läsionen. Alle chronischen Okklusionen > 20 cm der Arteria femoralis communis und der Arteria femoralis superficialis, welche die Arteria poplitea mit betreffen, sowie Okklusionen der Arteria poplitea und der proximalen Gefäße der Trifurkation gehören in die Gruppe der TASC Typ D Läsionen <sup>7</sup>.

## **5.2 Langzeitergebnisse nach PTA und Stentimplantation im femoropoplitealen Stromgebiet**

Fast 30 Jahre nach der ersten erfolgreichen perkutanen transluminalen Angioplastie im femoropoplitealen Stromgebiet durch Dotter et al. <sup>134</sup> ist die PTA zu einem gängigen Behandlungsverfahren der PAVK geworden. Vorteile der PTA sind die geringe periinterventionelle Morbidität und Mortalität sowie die hohe technische Erfolgsrate, die in klinischen Studien über 95% für Stenosen der femoropoplitealen Gefäße beträgt <sup>7,28</sup>. Problematisch ist jedoch die hohe Rate an Restenosen, die in klinischen Studien bei bis zu 63% der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach technisch erfolgreicher Intervention angegeben werden <sup>22</sup>. Besonders in langstreckigen und komplexen Läsionen werden nach PTA häufig nur unbefriedigende Langzeitergebnisse erzielt <sup>16, 135</sup>.

Die TASC veröffentlichte 2007 in ihrem überarbeiteten „Document on Management of Peripheral Arterial Disease“ die zusammengefassten Ergebnisse nach PTA im femoropoplitealen Stromgebiet. Danach beträgt die primäre Offenheitsrate nach PTA in Stenosen durchschnittlich 77%, 61% und 55% nach einem, drei und fünf Jahren. Die primären Offenheitsraten nach Angioplastie in femoropoplitealen Okklusionen fallen im Vergleich dazu geringer aus und betragen durchschnittlich 65%, 48% und 42% im gleichen Nachbeobachtungszeitraum <sup>7</sup>.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die primären Offenheitsraten und Restenoserraten nach PTA und Stentimplantation in femoropoplitealen Arterien aus einigen Veröffentlichungen der letzten Jahre.

Tabelle 41: Langzeitergebnisse nach PTA und Stentimplantation in femoropoplitealen Arterien

Autor	PTA/ Stent	Patienten (N)	Follow-up (Jahre)	Läsionslänge (mm)	Anteil an Okklusionen (%)	Restenoserate	Primäre Offenheit (%)
Matsumura <sub>49</sub>	Nitinol Stent	287	1	89	48,1	-	67,7
Becquemin <sub>40</sub>	PTA/S	112	1	25,1	20	32,3	-
Jämsén <sub>31</sub>	PTA	173	1/5/10	52	55	-	46/25/14
Grenacher <sub>18</sub>	PTA	53	0,5/1/2	15	37,7	-	93/76/ 66
Dake <sub>14, 97</sub>	PTA/S	238	1/2	63,1	24,7	-	32,8/26,5
Schillinger <sub>22, 35</sub>	PTA/S	53	0,5/1/2	92	32	43/63/ 69,2	-
	Nitinol Stent	51	0,5/1/2	101	37	25/37/ 45,7	-
Pokrajac <sup>16</sup>	PTA	67	1	103	28,3	67,1	-
Cejna <sub>43</sub>	PTA	77	0,5/1/2	22,3	32,4	-	73/63/ 53
Chalmers <sub>20</sub>	PTA/S	76	1	116,8	90,8	43,5	42,6
	Nitinol Stent	74	1	123	95,9	47,2	45,9
Matsi <sub>135</sub>	PTA	107	1/2/3	104	100	-	43/41/ 41
Vogel <sub>136</sub>	Nitinol Stent	41	0,5/1/2	66,9	0	-	95/84/ 84
Duda <sub>53</sub>	Nitinol Stent	28	0,5	76,3	57	7,7	-
Duda <sub>73</sub>	Nitinol Stent	46	2	81	57,0	21,1	-
Kranken- berg <sub>21</sub>	PTA/S	121	1	44,5	24,8	38,6	-
	Nitinol Stent	123	1	45,2	36,6	31,7	-
Sabeti <sub>47</sub>	Nitinol Stent	52	0,5/1/2	60	54	-	85/75/ 69
Laird <sup>44</sup>	PTA/S	72	0,5/1	64	18,5	-	47,4/36,7
	Nitinol Stent	134	0,5/1	71	17	-	94,2/81,3

PTA = perkutane transluminale Angioplastie; PTA/S = PTA mit selektiver Stentimplantation

Aus klinischen Studien sind mehrere Faktoren bekannt, welche die Langzeitergebnisse nach PTA beeinflussen. Eine Rolle spielen dabei die Länge und Art der Läsion (Stenose oder Okklusion), der distale Abstrom in die Unterschenkelarterien, die Art der geschilderten Symptomatik (Claudicatio intermittens oder kritische Extremitätenischämie) sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer Niereninsuffizienz<sup>17-20,26,27,33</sup>.

Durch die Implantation von Stents können die Ergebnisse nach technisch nicht erfolgreicher PTA verbessert werden. Der elastische Recoil und das negative arterielle Remodeling können durch Stentimplantation langfristig unterbunden werden<sup>57,58</sup>. Jedoch kommt es infolge verstärkter Neointimaproliferation zur Bildung von in-Stent Restenosen<sup>60,64</sup>. Zusätzlich ist die AFS aufgrund ihres oberflächlichen Verlaufes und der Einwirkung der umgebenden Muskulatur starken Kompressions- und Torsionskräften ausgesetzt, die zu Stentbrüchen führen können<sup>24</sup>. Scheinert et al. fanden in einer Studie eine Assoziation zwischen Stentbrüchen und einer erhöhten Restenoserate<sup>54</sup>. Die primären Offenheitsraten ein Jahr nach Stentimplantation in der Arteria femoralis superficialis et poplitea betragen im Durchschnitt 75% für Stenosen und 73% für Okklusionen<sup>7</sup>. Während in älteren Studien keine Verbesserung der Offenheitsrate nach primärer Implantation von Wall- oder Palmaz-Stents im Vergleich zur PTA allein oder PTA mit selektiver Stentimplantation nachgewiesen werden konnte<sup>18, 40-43</sup>, erbrachten neuere Studien gute Ergebnisse nach Implantation selbstexpandierender Nitinol-Stents<sup>22,35,49,52</sup>. In langen Läsionen konnten in mehreren randomisierten Studien verbesserte Offenheitsraten nach primärer Implantation selbstexpandierbarer Nitinol-Stents im Vergleich zur PTA mit selektiver Stentimplantation nachgewiesen werden<sup>22, 44, 45</sup>.

In der ABSOLUTE-Studie war die Restenoserate sechs und zwölf Monate postinterventionell in der Patientengruppe, die primär Nitinol-Stents erhalten hatte, signifikant geringer als in der Patientengruppe, welche mit PTA und selektiver Stentimplantation behandelt wurde. Die Restenoseraten nach sechs und zwölf Monaten betragen jeweils 24% und 37% in der Stentgruppe versus 43% und 63% in der PTA-Gruppe bei einer durchschnittlichen Läsionslänge von etwa 10 cm<sup>22</sup>. Auch noch zwei Jahre postinterventionell war die Restenoserate in der Patientengruppe, in der eine primäre Stentimplantation erfolgt war, signifikant geringer im Vergleich zur PTA-Gruppe mit selektiver Stentimplantation (45,7% versus 69,2%)<sup>35</sup>. Auch Dick et al. fanden sonographisch sechs und zwölf Monate nach primärer Implantation von Nitinol-Stents sig-

nifikant geringere Restenoseraten verglichen mit PTA und selektiver Stentimplantation (18,2% und 34,4% versus 50,0% und 61,1%) in Läsionen von durchschnittlich 9,8 cm Länge.<sup>45</sup> Nach primärer Implantation von Nitinol-Stents in femoropoplitealen Läsionen von durchschnittlich etwa 7 cm Länge war die TLR ein und drei Jahre postinterventionell mit 12,7% und 24,5% ebenfalls signifikant geringer im Vergleich zur PTA mit selektiver Stentimplantation (54,9% und 58,2%)<sup>44, 51</sup>.

Jedoch konnte in einer großen randomisierten Studie in kurzen Läsionen kein signifikanter Unterschied in der TLR nach zwölf Monaten zwischen den Patienten, die mit primärer Stentimplantation behandelt wurden und Patienten, welche eine PTA mit selektiver Stentimplantation erhalten hatten, nachgewiesen werden (18,4% versus 14%;  $p=0,595$ ). Die Autoren empfehlen daher die PTA mit selektiver Stentimplantation bevorzugt zur Behandlung kurzer Läsionen<sup>21</sup>. Auch in vorrangig langen okkludierten Läsionen konnte keine Überlegenheit der primären Implantation von Nitinol-Stents gegenüber einer PTA mit selektiver Stentimplantation nachgewiesen werden. Im Nachbeobachtungszeitraum von zwölf Monaten zeigten sich bei diesem komplexen Patientenkollektiv in beiden Gruppen niedrige primäre Offenheitsraten von 45,9% und 42,6% ( $p=0,86$ )<sup>20</sup>.

Die Reduktion der Restenoserate und die Behandlung von in-Stent Restenosen bleiben eine Herausforderung der interventionellen Behandlung der PAVK. Verschiedene Lösungsansätze sind in Studien verfolgt worden. Expanded Polytetrafluoroethylen (ePTFE)/Nitinol selbstexpandierende Stentgrafts (Viabahn, Gore Medical, Newark, Delaware) weisen in Studien vergleichbare Ergebnisse wie prothetische Bypässe auf<sup>15,137</sup>. Endovaskuläre Brachytherapie, Perkutane Transluminale Laserangioplastie (PTLA) und Atherektomie-Systeme zeigen in Studien positive Ergebnisse<sup>138-141</sup>. Für eine Empfehlung zum generellen Einsatz sind jedoch weitere randomisierte und längerfristige Studien erforderlich<sup>8</sup>.

Nach guten Ergebnissen Sirolimus-freisetzender Stents in den Koronargefäßen<sup>77-79</sup> wurden in der SIROCCO I- und II-Studie Sirolimus-freisetzende Stents erstmalig im femoropoplitealen Stromgebiet eingesetzt<sup>52,53</sup>. In der SIROCCO I-Studie wurde bei 18 Patienten ein Sirolimus-freisetzender SMART-Stent implantiert und mit einer Kontrollgruppe, welche unbeschichtete SMART-Stents erhalten hatte, verglichen. Sechs Monate postinterventionell konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des LLL und der Restenoserate zwischen beiden Gruppen beobachtet werden<sup>52</sup>. Auch in der SIROCCO II-Studie bestand sechs Monate postinterventionell kein signifikanter Un-

terschied hinsichtlich des LLL, des MLD und der Restenoserate zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe, die die Sirolimus-beschichteten SMART-Stents erhalten hatte <sup>53</sup>. Bis 24 Monate postinterventionell zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen <sup>73</sup>.

Nach Implantation eines Everolimus-beschichteten Nitinol-Stents wurden primäre Offenheitsraten von 94% und 68% nach sechs und zwölf Monaten dokumentiert <sup>13</sup>. Andere Studien beobachteten nach Implantation unbeschichteter Nitinol-Stents jedoch vergleichbare Offenheitsraten <sup>22,49</sup>. Auffällig war der starke Anstieg der Restenoserate zwischen dem 7. und 12. Monat nach Implantation Everolimus-beschichteter Stents <sup>13</sup>.

Dagegen konnten in einer randomisierten Studie von Dake et al. zwölf Monate nach Implantation eines Paclitaxel-freisetzenden Stents signifikant höhere primäre Offenheitsraten im Vergleich zur PTA mit selektiver Stentimplantation nachgewiesen werden (83,1% versus 32,8%;  $p < 0,001$ ) <sup>14</sup>. Über einen Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren zeigten die Patienten, welche den Paclitaxel-beschichteten Stent erhalten hatten, signifikant höhere primäre Offenheitsraten und ein signifikant besseres klinisches Outcome <sup>97</sup>.

### **5.3 Paclitaxel-beschichtete Angioplastie-Ballonkatheter**

Paclitaxel (Taxol®) ist ein lipophiles Molekül, welches an die  $\beta$ -Tubulin-Untereinheit der Mikrotubuli bindet, und zu einer Stabilisierung der Mikrotubulistruktur führt. Aufgrund der stabilen, funktionsuntüchtigen Mikrotubuli kommt es zu einem Arrest der Zelle am Übergang der G0/G1- oder G2/M-Phase des Zellzyklus sowie zur Störung anderer mikrotubuliabhängiger Zellfunktionen wie intrazellulärer Transport, Signaltransduktion und Aufrechterhaltung der Zellform <sup>81-83,85,86,135</sup>.

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit des Paccocath-Katheters (Bavaria Medizin Technologie GmbH, Wessling) untersucht. Der Paccocath-Katheter ist an seiner Oberfläche mit Paclitaxel (Taxol®) beschichtet. Die Konzentration beträgt circa 3 $\mu$ g Paclitaxel/mm<sup>2</sup> Ballonoberfläche. Die durchschnittliche Menge Paclitaxel pro Ballon betrug in dieser Studie 2,8  $\pm$  0,9 mg. Während bei arzneimittelfreisetzenden Stents ein Matrixpolymer zur langsamen Freisetzung des Wirkstoffs verwendet wird, ist der Paccocath-Ballonkatheter mit dem freien Paclitaxel beschichtet. Dem Wirkstoff wurde eine kleine Menge Kontrastmittel zugesetzt, da aus klinischen Studien eine

höhere Löslichkeit des stark lipophilen Paclitaxels durch Zugabe von Kontrastmittel bekannt ist <sup>130</sup>. Am Schweinmodell wurde nachgewiesen, dass die Aufnahme von Taxol® in die Gefäßwand aus Kontrastmittel deutlich höher ist, als bei Gabe von verdünntem Taxol® in einer Kochsalzlösung <sup>130</sup>.

Im Rahmen der PTA erfolgt die Freisetzung des Wirkstoffs bei Kontakt mit der Gefäßwand während der 60 Sekunden dauernden Inflation des Ballons <sup>109,114</sup>. Schätzungen nach Studien am Tiermodell zufolge werden etwa 80% des Wirkstoffs während der Inflation des Ballons freigesetzt, während etwa 6% des Wirkstoffs im Blutstrom verloren gehen. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass bereits ein kurzzeitiger Kontakt des Paclitaxels mit glatten Gefäßmuskelzellen ausreichend ist, um eine anhaltende Hemmung der Zellproliferation zu erzielen <sup>93,128,129</sup>. In Experimenten mit bovinen glatten Gefäßmuskelzellen wurde eine signifikante Hemmung der Zellproliferation über zwölf Tage bereits nach einer Inkubationszeit von drei Minuten mit Paclitaxel und Kontrastmittel erreicht <sup>128,129</sup>.

Auch in menschlichen glatten Gefäßmuskelzellen konnte in vitro eine vollständige und verlängerte Inhibition der Zellproliferation nach einmaliger Einwirkung von Paclitaxel nachgewiesen werden. Nach einmaliger 20-minütiger Inkubation der Zellen mit Paclitaxel konnte ein antimittotischer Effekt 14 Tage lang beobachtet werden. Durch seine stark lipophilen Eigenschaften werden die rasche intrazelluläre Aufnahme und der Wirkungseintritt des Paclitaxels begünstigt <sup>93</sup>.

Im Tiermodell untersuchten Speck et al. die Wirksamkeit Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter. Metallstents wurden auf Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern befestigt und in Schweinekoronarien implantiert. Vier Wochen postinterventionell wurden angiographisch eine signifikante Reduktion des LLL sowie eine Zunahme des MLD gegenüber der Kontrollgruppe beobachtet, welche mit Metallstents und unbeschichteten Ballonkathetern behandelt wurde. Auch histomorphometrisch wiesen die Gefäße, die mit Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern behandelt wurden, eine im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant geringere maximale Neointimadicke und Neointimafläche auf <sup>91</sup>. Scheller et al. untersuchten am Schweinmodell die Wirksamkeit von Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern mit unterschiedlichen Konzentrationen des Wirkstoffs sowie Ethylacetat und Aceton als Lösungsmittel. Angiographisch und histologisch konnten eine signifikante Reduktion des LLL sowie eine statistisch signifikante Zunahme des MLD in den Gruppen mit den mit Aceton und Taxol®-beschichteten Ballonkathetern im Vergleich zur Kontrollgruppe,

welche mit unbeschichteten Ballonkathetern behandelt wurde, nachgewiesen werden  
109

Neben dem Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheter wurde in Studien am Tiermodell die lokale Freisetzung von Taxol® mit Hilfe eines mit Poren versehenen Angioplastie-Ballonkatheters sowie eines Doppel-Ballon Perfusionkatheters untersucht <sup>112,113</sup>. Die Anwendung des Doppel-Ballon-Perfusionkatheters vor koronarer Stentimplantation am Schweinmodell führte jedoch zu keiner Verringerung der Neointimaprolieration im Vergleich zur Stentimplantation allein <sup>113</sup>. Die lokale Applikation von Paclitaxel mit einem porenhaltigen Ballonkatheter führte im Tiermodell acht Wochen postinterventionell zu einer signifikanten Reduktion des Stenosegrades gegenüber unbehandelten Tieren <sup>112</sup>. Der Vorteil des Paccocath-Katheters gegenüber diesem Verfahren liegt darin, dass er sich in der Anwendung nicht von einem unbeschichteten Ballonkatheter unterscheidet. Die Anschaffung zusätzlicher Instrumente ist daher nicht notwendig.

Der Wirkmechanismus des Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheters unterscheidet sich von dem arzneimittelfreisetzender Stents. Während bei DES eine kontinuierliche Abgabe kleiner Dosen des Wirkstoffs aus einem Matrixpolymer erfolgt, wird beim Paccocath-Katheter der Wirkstoff einmalig während der etwa 60 Sekunden dauernden Inflation des Ballons bei Kontakt mit der Gefäßwand abgegeben. <sup>109</sup> Damit ist die Konzentration des Paclitaxels in der Gefäßwand kurzfristig höher als nach Implantation Paclitaxel-beschichteter Stents. Durch den ubiquitären Kontakt zwischen Ballon und Gefäßwand wird der Wirkstoff gleichmäßiger an die Oberfläche der Gefäßwand abgegeben, als dies bei DES erfolgt, bei denen der Wirkstoff an die Stentstreben gebunden ist. Während bei DES eine hohe Konzentration des Wirkstoffs im Bereich der Stentstreben erreicht wird, ist die Wirkstoffkonzentration zwischen den Stentstreben geringer. Durch die hohe Wirkstoffkonzentration im Bereich der Stentstreben wird die Reendothelialisierung des Stents gestört, wodurch eine erhöhte Gefahr für späte Stentthrombosen besteht <sup>94</sup>. Bei einer Untersuchung von 1.718 Patienten nach koronarer Implantation von Paclitaxel-beschichteten Stents traten bei 1% der Patienten Stentthrombosen in einem Nachuntersuchungszeitraum von drei Jahren auf. Zwischen sechs Monaten und drei Jahren nach Stentimplantation war das Risiko für eine späte Stentthrombose signifikant höher für Patienten mit Paclitaxel-beschichteten Stents als für Patienten, welche unbeschichtete Stents erhalten hatten <sup>102</sup>. Auch in anderen Studien wurde von einem erhöhten Risiko für spä-

te Stentthrombosen nach DES-Implantation berichtet <sup>101,142</sup>. Besonders nach Unterbrechung der thrombozytenaggregationshemmenden Medikation mit Clopidogrel wurde eine Zunahme von Myokardinfarkten bei Patienten mit DES beobachtet <sup>102,142</sup>. Nach Implantation von DES wurde in Studien am Tiermodell ebenfalls eine chronische Entzündungsreaktion beobachtet, welche die Neointimaproliferation zusätzlich stimulieren <sup>94</sup>. Die Verletzung der Gefäßwand nach Inflation eines Angioplastie-Ballonkatheters ist im Vergleich dazu geringer, so dass der Reiz für die Neointimaproliferation vermutlich kürzer andauert und weniger ausgeprägt ist.

Durch Anwendung des Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheters ist die Applikation des Wirkstoffs Paclitaxel ohne Stentimplantation möglich. Negative Effekte, wie sie nach Implantation von DES beobachtet wurden, können dadurch vermieden werden. Zudem bietet sich eine Anwendung auch in Läsionen an, in denen eine Stentimplantation technisch schwierig oder nicht möglich wäre.

## **5.4 Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit anderen Studienergebnissen**

### **5.4.1 Technischer Erfolg**

Die Einschlussintervention wurde als technisch erfolgreich bewertet, wenn im Kontrollangiogramm die Residualstenose nach PTA und gegebenenfalls notwendiger Stentimplantation < 50% betrug. Nicht erfolgreich waren Interventionen mit Reststenosen über 50% sowie sofortige Reokklusionen der Studienläsion. Die initiale technische Erfolgsrate nach PTA im femoropoplitealen Stromgebiet liegt in klinischen Studien bei über 95% <sup>11</sup>. Die technische Erfolgsrate betrug in der vorliegenden Studie 100% in beiden Studiengruppen. Die Durchführung der Intervention mit den beschichteten Ballonkathetern unterschied sich nicht von einer Intervention mit unbeschichteten Ballonkathetern. Die Interventionszeit zeigte in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Auch in der THUNDER-Studie, in der Paclitaxel-beschichtete Angioplastie-Ballonkatheter desselben Typs verwendet wurden, konnte keine Zunahme periprozeduraler Komplikationen beobachtet werden <sup>67</sup>. Dagegen kam es bei der Anwendung des Paclitaxel-beschichteten Lutonix-Ballonkatheters in einer Untersuchung von Scheinert et al. bei acht Patienten zu einer Katheterdysfunktion mit unvollständiger Entfaltung des Ballons <sup>71</sup>.

#### 5.4.2 Stentimplantation

In der vorliegenden Studie erfolgte eine Stentimplantation ausschließlich nach initialem technischem Versagen der PTA. Bei vier Patienten in der Paccocath-Gruppe (8,9%) und sechs Patienten in der Kontrollgruppe (14,3%) war eine Stentimplantation in der Studienläsion aufgrund von Dissektionen oder Recoil notwendig ( $p=0,51$ ). Alle Patienten erhielten selbstexpandierende Nitinol-Stents. In einigen randomisierten Studien, in denen die PTA allein mit der primären Implantation von Nitinol-Stents verglichen wurde, konnte eine signifikant niedrigere Restenoserate in der Stent-Gruppe beobachtet werden<sup>22, 44</sup>. Da in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl gestenteter Patienten in beiden Studiengruppen vorliegt, wird hierdurch kein signifikanter Einfluss auf Unterschiede in der Offenheit zwischen beiden Studiengruppen angenommen.

#### 5.4.3 Periinterventionelle Komplikationen

Im Rahmen der PTA auftretende Komplikationen können in systemische, punktionsbedingte und dilatationsbedingte Komplikationen unterschieden werden. Eine von Davies et al. durchgeführte Analyse publizierter Ergebnisse nach PTA erbrachte eine Gesamtkomplikationsrate von 10%. Die Rate an distalen Embolien lag dabei unter 0,1%<sup>27</sup>. Die Inzidenz peripherer Embolien nach PTA bei 3.748 Patienten betrug in einer Analyse von Pentecost et al. 2,3%. Die Inzidenz eines akuten Nierenversagens lag bei 0,2%<sup>143</sup>.

Bei insgesamt vier Studienpatienten (4/87; 4,6%) traten periinterventionell Komplikationen auf. Dabei handelte es sich in der vorliegenden Studie um eine periphere Embolie (1/45; 2,2%) und ein unklares Exanthem (1/45; 2,2%) in der Paccocath-Gruppe sowie eine allergische Typ I-Reaktion (1/42; 2,4%) und einen temporären Anstieg des Serumkreatinins (1/42; 2,4%) in der Kontrollgruppe. Die Komplikationen waren bei allen Patienten reversibel. Es gab keine komplikationsbedingten Interventionsabbrüche. Die periinterventionelle Komplikationsrate der vorliegenden Studie ist vergleichbar mit denen anderer Publikationen<sup>31,40,67</sup>. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte keine Zunahme der periinterventionellen Komplikationen infolge Anwendung Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter beobachtet werden.

#### 5.4.4 Angiographisches Follow-up

Ein angiographisches Follow-up war im Studienprotokoll sechs Monate nach der Einschlussintervention vorgesehen. Das Follow-up Intervall variierte zwischen 4,2 und 13,2 Monaten in der Paccocath-Gruppe sowie zwischen 2,5 und 12,9 Monaten in der Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 7,2 Monate in der Paccocath-Gruppe und 6,9 Monate in der Kontrollgruppe. Ein angiographisches Follow-up erfolgte bei 31 von 45 Patienten in der Paccocath-Gruppe und bei 34 von 42 Patienten in der Kontrollgruppe.

Als primärer Endpunkt der Studie ist der LLL nach sechs Monaten gewählt worden. In der vorliegenden Untersuchung stellt der LLL den sensitivsten Parameter zum Aufzeigen von Restenosen in der Studienläsion dar. Daneben sind als sekundäre Endpunkte die binäre Restenoserate und die primäre Offenheitsrate nach sechs Monaten mittels quantitativer Angiographie evaluiert worden. In ihrer Veröffentlichung empfehlen Mauri et al. die Verwendung des LLL als primären Endpunkt, da der Parameter eine Restenoseneigung im Vergleich zur Restenoserate zuverlässiger darstelle. Mit dem LLL könnten laut Meinung der Autoren auch geringe Unterschiede in der Wirksamkeit nachgewiesen werden. Er sei daher für Pilotstudien oder Studien, in denen verschiedene Dosen eines Wirkstoffs verglichen werden, sehr gut geeignet, um die klinische Wirksamkeit und Sicherheit eines Verfahrens zu evaluieren<sup>144</sup>.

Der mittels quantitativer Angiographie bestimmte LLL war beim Follow-up in der Paccocath-Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe, welche die unbeschichteten Ballonkatheter erhalten hatte. Der LLL betrug zur Nachuntersuchung  $0,5 \pm 1,1$  mm in der Paccocath Gruppe und  $1,0 \pm 1,1$  mm in der Kontrollgruppe ( $p=0,031$ ).

Der Referenzdurchmesser des Studiengefäßes war zum 6-Monats-Follow-up in beiden Gruppen vergleichbar ( $5,2 \pm 0,9$  mm in der Paccocath-Gruppe und  $5,2 \pm 0,7$  mm in der Kontrollgruppe). Auch bezüglich der sekundären Endpunkte, der binären Restenoserate, und des MLD zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen. Die binäre Restenoserate in der Paccocath-Gruppe war mit 19,4% signifikant geringer gegenüber 47,1% in der Kontrollgruppe ( $p=0,035$ ). Der MLD in der Paccocath-Gruppe war signifikant größer als in der Kontrollgruppe ( $3,4 \pm 1,2$  mm versus  $2,7 \pm 1,4$  mm,  $p=0,035$ ).

Aus klinischen Studien sind Restenoseraten von über 40% sechs Monate nach PTA in femoropoplitealen Arterien bekannt<sup>22,23</sup>. Die Restenoseraten liegen damit wesent-

lich höher als nach Interventionen in den Koronararterien<sup>78,145</sup>. Erklärungen für diese Differenzen finden sich unter anderem in den anatomischen und physiologischen Unterschieden zwischen peripheren Arterien und koronaren Gefäßen. In Studien wurde beobachtet, dass das Auftreten von Restenosen in der AFS mit dem Ausmaß der entzündlichen Reaktion nach Katheterinterventionen korreliert. Im Vergleich zu den Karotiden oder den Beckenarterien sind die entzündlichen Serummarker C-reaktives Protein (CRP), Serumamyloid und Fibrinogen nach Stentimplantation in der AFS signifikant höher<sup>146</sup>.

Scheller et al. publizierten 2006 die Ergebnisse der Paccocath-ISR Studie, in der erstmalig die Anwendung eines Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheters am Menschen untersucht wurde. Scheller et al. behandelten 26 Patienten mit koronaren in-Stent Restenosen mit dem Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheter. Sechs Monate postinterventionell betrug der LLL in der Paccocath-Gruppe  $0,03 \pm 0,48$  mm versus  $0,74 \pm 0,86$  mm in der Kontrollgruppe, welche unbeschichtete Angioplastie-Ballonkatheter erhalten hatte ( $p=0,002$ ). Die Restenoserate sowie die Revaskularisationsrate waren ebenfalls signifikant geringer in der Paccocath-Gruppe, verglichen mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe (je 5% und 0% versus 43% und 23%)<sup>114</sup>.

Wie bereits von Scheller et al. in Koronararterien beschrieben, konnte auch in der vorliegenden Studie in femoropoplitealen Arterien eine signifikante Reduktion des LLL sowie der binären Restenoserate in der Patientengruppe, die den Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheter erhalten hatte, im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden.

Die Anwendung des Paccocath-Katheters im Rahmen der THUNDER-Studie zeigte sechs Monate postinterventionell eine signifikante Reduktion des LLL gegenüber der Kontrollgruppe, die unbeschichtete Angioplastie-Ballonkatheter erhalten hatte. Der LLL betrug sechs Monate postinterventionell  $0,4 \pm 1,2$  mm in der Paccocath-Gruppe im Vergleich zu  $1,7 \pm 1,8$  mm in der Kontrollgruppe ( $p<0,001$ ). Auch die Restenoserate war zum 6-Monats-Follow-up signifikant geringer bei Patienten, welche mit dem Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheter behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe. (17% versus 44%;  $p=0,01$ )<sup>67</sup>.

Die Ergebnisse der THUNDER-Studie stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung überein. Bezüglich der Verteilung der Risikofaktoren bei Studien-

einschluss ähneln die Patienten der THUNDER-Studie denen der vorliegenden Studie, mit Ausnahme der Raucher, welche in der vorliegenden Studie fast doppelt so häufig vorkamen. In der THUNDER-Studie wurden jedoch fast doppelt so viele Okklusionen behandelt, wie in der vorliegenden Untersuchung. Des Weiteren waren die in der THUNDER-Studie behandelten Läsionen im Durchschnitt etwa 2 cm länger. Von beiden Faktoren ist aus klinischen Studien bekannt, dass sie mit einem schlechteren Langzeitergebnis assoziiert sind <sup>26,27,29,30</sup>. Jedoch sind die Ergebnisse von Tepe et al. hinsichtlich des LLL nach sechs Monaten in der Paccocath-Gruppe mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vergleichbar (je  $0,4 \pm 1,2$  und  $0,5 \pm 1,1$  mm). Wie auch in der vorliegenden Untersuchung ermittelten die Autoren der THUNDER-Studie sechs Monate postinterventionell im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Zunahme des MLD bei Patienten, die den Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheter erhalten hatten ( je  $3,4 \pm 1,2$  mm und  $4,1 \pm 1,4$  mm in der Paccocath-Gruppe).

Sowohl die Ergebnisse der THUNDER-Studie als auch die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigten weiterhin eine signifikante Reduktion der Restenoserate zugunsten der Patienten, welche den beschichteten Angioplastie-Ballonkatheter erhalten hatten. Die binäre angiographische Restenoserate betrug 19% und 47% für die Paccocath-Gruppe und die Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie im Vergleich zu 17% und 44% in der THUNDER-Studie.

Sowohl die Paccocath-Gruppe als auch die Kontrollgruppe der vorliegenden klinischen Studie zeigten sechs Monate nach der Einschlussintervention sehr gute Ergebnisse bezüglich der primären Offenheitsrate. Es konnte jedoch keine verbesserte primäre Offenheitsrate nach Anwendung Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter im Vergleich zu unbeschichteten Ballons nachgewiesen werden. Die primäre Offenheitsrate betrug nach sechs Monaten 93,5% in der Paccocath-Gruppe und 94,1% in der Kontrollgruppe ( $p=1,0$ ). In der THUNDER-Studie konnten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der primären Offenheitsrate zwischen den einzelnen Patientengruppen beobachtet werden <sup>67</sup>.

Ebenso konnten in der PACIFIER-Studie nach Anwendung eines mit Paclitaxel  $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$  beschichteten Ballonkatheters (IN.PACT Pacific DEB) ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Statt eines Kontrastmittels wie in der vorliegenden Studie wurde der Beschichtung des IN.PACT Pacific DEB Harnstoff zugefügt. Beide Studien weisen ein ähnliches Patientenkollektiv auf. In der PACIFIER-Studie waren die Studienläsio-

nen durchschnittlich jedoch 1,5 cm länger und der Anteil an Okklusionen war deutlich höher als in der vorliegenden Untersuchung. Zudem war der Anteil an Patienten, welche eine Stentimplantation nach Ballondilatation erhalten hatten, in der PACIFIER-Studie doppelt so hoch wie in der vorliegenden Studie. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte auch in der PACIFIER-Studie eine signifikante Reduktion des LLL und der binären Restenoserate sechs Monate nach Anwendung des Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheters beobachtet werden (0,65 mm vs. -0,01 mm und 32,4% vs. 8,6%). Der LLL liegt mit -0,01 mm nach Anwendung des DEB in der PACIFIER-Studie noch deutlich unter den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung. Auch die binäre Restenoserate nach sechs Monaten ist in der Paclitaxel-Gruppe der PACIFIER-Studie nur etwa halb so hoch wie in der vorliegenden Studie<sup>72</sup>.

In der LEVANT I-Studie verglichen Scheinert et al. die Wirksamkeit des Lutonix-DEB mit einem unbeschichteten Ballonkatheter desselben Typs. Der Lutonix-DEB weist eine Paclitaxel-Beschichtung von  $2\mu\text{g}/\text{mm}^2$  auf und verwendet eine Polysorbitat/Sorbitol-Trägersubstanz. Im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung ist die durchschnittliche Läsionslänge 3 cm höher und der Anteil an Okklusionen dreimal so hoch. Der Anteil an Restenosen ist jedoch deutlich geringer. Sechs Monate postinterventionell zeigten die Patienten in der Lutonix-DCB Gruppe einen signifikant niedrigeren LLL im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $0,46 \pm 1,13$  mm vs.  $1,09 \pm 1,07$  mm;  $p=0,016$ ). Trotz eines komplexeren Patientenkollektivs und einer geringeren Paclitaxel-Konzentration auf der Ballonoberfläche in der LEVANT I-Studie ist der LLL in beiden Gruppen vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung<sup>71</sup>.

Nach PTA mit Paclitaxel-beschichteten oder unbeschichteten Ballonkathetern, gefolgt von einer systematischen Stentimplantation veröffentlichten Liistro et al. ebenfalls signifikante Unterschiede im LLL und der binären Restenoserate nach zwölf Monaten in beiden Studiengruppen zugunsten der Patienten, die mit den Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern behandelt wurden<sup>122</sup>.

Alle DEB in den oben genannten Studien sind mit Paclitaxel beschichtet. Unterschiede bestehen jedoch in der Konzentration des Paclitaxels sowie den der Beschichtung zugefügten Substanzen (Harnstoff, Kontrastmittel, Polysorbitat/Sorbitol). Die Konzentrationsunterschiede sowie Unterschiede in der Freisetzungskinetik sind mögliche Erklärungen für die unterschiedlichen Studienergebnisse in den Patientengruppen, die mit Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern behandelt wurden. Zudem weisen die Studien Unterschiede in den Läsionscharakteristika und im Patientenkollektiv so-

wie dem Follow-up Zeitraum auf. Diese Variabilität erschwert einen direkten Vergleich der Studienergebnisse.

Dagegen konnte zwölf Monate nach Implantation des Paclitaxel-beschichteten Silber PTX-Stents ( $3\mu\text{g}$  Paclitaxel/ $\text{mm}^2$ ) eine signifikante Verbesserung der primären Offenheitsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche eine PTA mit unbeschichteten Ballonkathetern und selektiver Nitinol-Stentimplantation erhalten hatte, nachgewiesen werden (83,1% vs. 32,8%;  $p < 0,001$ )<sup>55</sup>. Noch zwei Jahre postinterventionell wurde eine signifikant höhere primäre Offenheitsrate in der DES-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet<sup>97</sup>.

In einer retrospektiven Analyse der Daten nach Anwendung Paclitaxel-beschichteter Ballonkatheter und Paclitaxel-beschichteter Stents in femoropoplitealen Läsionen  $\geq 10,0$  cm fanden Zeller et al. in einem Nachbeobachtungszeitraum von zwölf Monaten keine signifikanten Unterschiede in der primären Offenheitsrate zwischen beiden Gruppen (76,1% versus 69,6%;  $p=0,319$ )<sup>123</sup>. Trotz komplexer Läsionen sind die Ergebnisse ähnlich zu anderen Studien, in welchen Paclitaxel-beschichtete Ballonkatheter vorrangig in femoropoplitealen Läsionen vom Typ TASC A und B untersucht wurden<sup>67,71,72</sup>.

#### 5.4.5 Klinisches Follow-up

Im Follow-up Intervall wurden als klinische Parameter die TLR sowie Veränderungen des TBQ und des Rutherford-Stadiums dokumentiert. Es ist bekannt, dass ein klinischer Erfolg oder Misserfolg einer Intervention nicht nur von der angiographischen Offenheit der behandelten Läsion abhängt, sondern dass auch das Fortschreiten der Stenosierung in den zuführenden Arterien, im behandelten Gefäß und den Unterschenkelarterien eine wichtige Rolle spielt<sup>147</sup>. Zudem geht anatomische Offenheit nicht immer mit einer Verbesserung des klinischen und hämodynamischen Status einher<sup>135</sup>. Bis zu 17% der anatomisch erfolgreichen PTAs zeigen aufgrund distaler multisegmentaler arteriosklerotischer Veränderungen keine Verbesserung des TBQ<sup>148</sup>.

In der vorliegenden Studie konnten neben signifikanten angiographischen Unterschieden zwischen beiden Studiengruppen jedoch auch signifikante Unterschiede bezüglich des klinischen Status im Nachbeobachtungszeitraum festgestellt werden.

In einer Metaanalyse von Kasapis et al. beträgt die durchschnittliche TLR nach PTA 20,2% in einem Nachbeobachtungszeitraum von 9-24 Monaten <sup>34</sup>. In klinischen Studien wurde eine TLR nach PTA von bis zu 47,4% nach sechs Monaten gefunden <sup>44</sup>. Die TLR betrug in der vorliegenden Studie zum 6-Monats-Follow-up 33,3% in der Kontrollgruppe und 8,9% in der Paclitaxel-Gruppe. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die TLR bei Patienten, welche die Paclitaxel-beschichtete Angioplastieballonkatheter erhalten hatten, signifikant geringer ( $p=0,0073$ ). Eine vergleichbare TLR sechs Monate nach Anwendung Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter wurde von mehreren Autoren veröffentlicht <sup>67,72,124,149</sup>. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen im Einklang mit den Ergebnissen der THUNDER-Studie. Auch in dieser Studie konnte eine signifikante Reduktion der TLR nach sechs Monaten in der Patientengruppe beobachtet werden, die mit Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheter behandelt wurde, gegenüber der Kontrollgruppe, bei der unbeschichtete Ballonkatheter verwendet wurden (4% versus 37%,  $p<0,001$ ) <sup>67</sup>. Trotz einer höheren durchschnittlichen Läsionslänge, einem höheren Anteil an Okklusionen und einer höheren Rate an Restenosen bei Einschluss ist die TLR-Rate in der Paclitaxel-Gruppe der THUNDER-Studie noch geringer als die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung. Die Kontrollgruppe dagegen weist eine höhere TLR im Vergleich zur vorliegenden Studie auf (37% versus 33,3%). Der signifikante Unterschied in der TLR zwischen der Paclitaxel-Gruppe und der Kontrollgruppe konnte in der THUNDER-Studie auch noch fünf Jahre nach der Einschlussintervention nachgewiesen werden <sup>121</sup>. Nach Anwendung Paclitaxel-beschichteter Ballonkatheter zur Behandlung von in-Stent Restenosen dokumentierten Stabile et al. eine zur vorliegenden Untersuchung vergleichbare TLR von 7,9% nach sechs Monaten <sup>124</sup>. In einer Studie von Micari et al. betrug die TLR nach Anwendung des In.Pact Admiral PEB (Medtronic Inc., Frauenfeld, Schweiz) 4,4% und 7,6% nach sechs und zwölf Monaten <sup>149</sup>. Im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung ist die TLR nach sechs Monaten trotz komplexerer Studienläsionen nur etwa halb so hoch. In der PACIFIER-Studie konnte kein signifikanter Unterschied der TLR nach sechs Monaten zwischen der Patientengruppe, die mit Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkathetern behandelt wurde, und der Kontrollgruppe, welche unbeschichtete Ballonkatheter erhalten hatte, nachgewiesen werden (7,1% versus 21,4%,  $p=0,12$ ). Nach zwölf Monaten war die TLR in der Paclitaxel-Gruppe jedoch signifikant geringer als in der Kontrollgruppe <sup>72</sup>. Trotz höherer durchschnittlicher Läsionslänge und höherem Anteil an Okklusionen liegt auch in der PACIFIER-Studie die TLR in der Paclitaxel-Gruppe

noch unter der TLR in der vorliegenden Untersuchung. Nach Anwendung des Lutonix-DEB konnten Scheinert et al. bis 24 Monate postinterventionell keinen signifikanten Unterschied in der TLR im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit unbeschichteten Ballonkathetern behandelt worden war, nachweisen<sup>71</sup>. Die TLR in der DEB-Gruppe liegt mit 15% nach sechs Monaten deutlich über den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung. Im Vergleich zur vorliegenden Studie war die Paclitaxelkonzentration auf dem Ballonkatheter jedoch geringer ( $2\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ). Zudem wurden in der LEVANT I-Studie komplexere Läsionen behandelt.

Nach Implantation des Paclitaxel-freisetzenden ZILVER PTX-Stents (Cook Group Incorporated, Bloomington, IN, USA) betrug die TLR 2,1% nach sechs Monaten. Sowohl der Paccocath-Ballonkatheter als auch der ZILVER PTX-Stent weisen eine Paclitaxel-Konzentration von  $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$  auf. Die TLR liegt damit trotz eines komplexeren Patientenkollektivs mit einer fast doppelt so hohen Läsionslänge und fast dreimal so vielen Okklusionen noch deutlich unter den Ergebnissen der vorliegenden Studie<sup>55</sup>. In einer retrospektiven Untersuchung von Zeller et al. konnte kein signifikanter Unterschied in der TLR zwischen Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern und DES zur Behandlung femoropoplitealer Läsionen  $\geq 10$  cm bis 12 Monate postinterventionell gefunden werden. Auch bezüglich des Rutherford-Stadiums und des TBQ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen<sup>123</sup>.

Der TBQ ist ein wichtiger nicht invasiver Parameter zur initialen klinischen Abschätzung des Schweregrades der PAVK. Aus Studien ist bekannt, dass ein TBQ  $< 0,5$  bei Patienten mit Claudicatio intermittens der beste Prädiktor für eine Verschlechterung der PAVK im Sinne einer Notwendigkeit von z. B. gefäßchirurgischer Maßnahmen oder Amputationen ist. Gegenüber Patienten mit einem TBQ  $> 0,5$  haben diese Patienten eine Hazard Ratio von mehr als zwei<sup>7</sup>. Eine isolierte Veränderung des TBQ, welche einen Wert von  $\pm 0,15$  überschreitet, kann als klinisch relevant angesehen werden. Eine Veränderung des TBQ um mehr als  $\pm 0,1$  gilt ebenfalls als klinisch relevant, wenn sie mit einer Veränderung des klinischen Status einhergeht<sup>10</sup>. Der durchschnittliche TBQ betrug in der Paccocath-Gruppe und der Kontrollgruppe jeweils 0,7 bei Studieneinschluss. Sechs Monate postinterventionell ist der TBQ in beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert angestiegen ( $0,8\pm 0,1$  Paccocath-Gruppe und  $0,8\pm 0,2$  Kontrollgruppe). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte jedoch nicht beobachtet werden. Auch in einer Studie von Tepe et al. konnte trotz signifikanter Unterschiede im angiographischen Follow-up, keine signifikante

Veränderung des TBQ zwischen der Patientengruppe, die mit Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkathetern behandelt wurde, und der Patientengruppe, welche die unbeschichteten Ballonkatheter erhalten hatte, nachgewiesen werden <sup>67</sup>. Wie auch in der vorliegenden Untersuchung wurde im Vergleich zu präinterventionellen Ergebnissen nach sechs Monaten nur eine geringe Veränderung des TBQ beobachtet. Auch Scheinert et al. fanden nach sechs Monaten keinen signifikanten Unterschied des TBQ zwischen Patienten, die mit Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern und Patienten, welche mit unbeschichteten Ballonkathetern behandelt wurden <sup>71</sup>. In einer Studie von Micari et al. konnte dagegen eine signifikante Zunahme des TBQ sechs Monate nach Anwendung eines Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheters nachgewiesen werden. Diese signifikante Verbesserung konnte über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu zwölf Monaten aufgezeigt werden <sup>149</sup>. In der SIROCCO II-Studie konnte sowohl in der Patientengruppe, die Sirolimus-beschichtete Stents erhalten hatte, als auch in der Kontrollgruppe, welche mit unbeschichteten Stents behandelt wurde, eine Zunahme des TBQ sechs Monate postinterventionell im Vergleich zum TBQ präinterventionell festgestellt werden. Ein signifikanter Unterschied des TBQ zwischen der Gruppe mit den Sirolimus-freisetzenden Stents und den unbeschichteten Stents konnte jedoch ebenfalls nicht erhoben werden <sup>53</sup>. Nach Implantation des ZILVER PTX-Stents konnte im Vergleich zur PTA mit selektiver Implantation unbeschichteter Nitinol-Stents ebenfalls keine signifikante Verbesserung des TBQ nach zwölf Monaten nachgewiesen werden. Im Vergleich zu präinterventionellen Werten zeigte sich in beiden Gruppen ein deutlicher Anstieg des TBQ zum 12-Monats Follow-up <sup>55</sup>.

Um von einer klinischen Verbesserung des Patienten zu sprechen, ist neben der hämodynamischen Verbesserung, wie einer Zunahme des TBQ um mindestens 0,10, eine Verbesserung in der Rutherford-Klassifikation um mindestens ein Stadium notwendig. Bei Patienten mit Rutherford-Stadium 5 ist dafür sogar eine Verbesserung um zwei Kategorien erforderlich <sup>10</sup>. Bei Studieneinschluss waren beide Patientengruppen in Bezug auf das Rutherford-Stadium vergleichbar. Das durchschnittliche Rutherford-Stadium betrug zu diesem Zeitpunkt  $2,8 \pm 0,6$  in der Paccocath-Gruppe und  $2,9 \pm 0,6$  in der Kontrollgruppe. Sechs Monate postinterventionell wiesen die Patienten in der Paccocath-Gruppe signifikant häufiger Verbesserungen im Rutherford-Stadium als in der Kontrollgruppe auf. Bei etwa der Hälfte aller Patienten in der Paccocath-Gruppe hatte sich das Rutherford-Stadium im Vergleich zum Studieneinschluss verbessert. Im Vergleich dazu trat eine Verbesserung des Rutherford-

Stadiums nur bei etwa einem Drittel aller Patienten in der Kontrollgruppe auf. Verschlechterungen des Rutherford-Stadiums wurden lediglich bei zwei Patienten (4,7%) in der Kontrollgruppe beobachtet. Bezüglich des durchschnittlichen Rutherford-Stadiums zum 6-Monats-Follow-up konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen beobachtet werden. In der Paccocath-Gruppe betrug das durchschnittliche Rutherford-Stadium sechs Monate post interventionem  $1,3 \pm 1,1$  im Vergleich zu  $2,1 \pm 1,1$  in der Kontrollgruppe ( $p < 0,01$ ).

Auch Micari et al. dokumentierten nach Anwendung eines Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheters eine signifikante Verbesserung des Rutherford-Stadiums nach sechs und zwölf Monaten im Vergleich zu präinterventionellen Untersuchungen. Über 85% der behandelten Patienten wiesen nach zwölf Monaten ein Rutherford-Stadium 0 oder 1 auf<sup>149</sup>. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie konnte in der THUNDER-Studie kein signifikanter Unterschied im Rutherford-Stadium nach sechs Monaten zwischen Patienten, die mit Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern behandelt wurden, und Patienten, welche unbeschichtete Ballonkatheter erhalten hatten, gefunden werden. Das durchschnittliche Rutherford-Stadium sechs Monate postinterventionell betrug in der THUNDER-Studie  $1,2 \pm 1,7$  in der Paclitaxel-Gruppe versus  $1,6 \pm 1,6$  in der Gruppe mit den unbeschichteten Angioplastie-Ballonkathetern ( $p = 0,15$ )<sup>67</sup>. Auch in der PACIFIER-Studie wurde bei mehr als zwei Drittel der Patienten beider Patientengruppen eine Verbesserung des Rutherford-Stadiums im Nachbeobachtungszeitraum von zwölf Monaten dokumentiert. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, die mit Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern behandelt wurde, und der Kontrollgruppe, welche unbeschichtete Ballonkatheter erhalten hatte, konnte jedoch nicht nachgewiesen werden<sup>72</sup>. Dagegen fanden Liistro et al. zwölf Monate nach PTA mit Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern gefolgt von systematischer Nitinol-Stent-Implantation im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Nitinol-Stents nach PTA mit unbeschichteten Ballonkathetern erhalten hatte, signifikant häufiger eine Verbesserung des Rutherford-Stadiums in der Paclitaxel-Gruppe<sup>122</sup>. Nach Implantation des Paclitaxel-beschichteten ZILVER PTX-Stents konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied im Rutherford-Stadium 12 und 24 Monate postinterventionell festgestellt werden<sup>55</sup>. Auch in der SIROCCO II-Studie konnte sechs Monate nach Implantation Sirolimus-beschichteter Nitinol-Stents in die AFS eine Verbesserung des Rutherford-Stadiums beobachtet werden, jedoch war der Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe, die die unbeschichteten Nitinol-Stents erhalten hatte, nicht signifikant<sup>53</sup>.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich in der vorliegenden Studie die klinischen Befunde zum Zeitpunkt des 6-Monats-Follow-up in Übereinstimmung mit den angiographischen Ergebnissen befinden. Neben den signifikanten Unterschieden zwischen beiden Gruppen bezüglich der Ergebnisse der quantitativen Angiographie wurden auch signifikante Unterschiede im Rutherford-Stadium und der TLR nach sechs Monaten zugunsten der Paccocath-Gruppe beobachtet. Die Ergebnisse belegen, dass Paclitaxel-beschichtete Angioplastie-Ballonkatheter nicht nur zu einer signifikanten Verbesserung der angiographischen Endpunkte wie LLL und binärer Restenoserate führen, sondern auch längerfristig positive Auswirkungen auf den klinischen Status haben.

#### 5.4.6 Verträglichkeit der Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter

Aus der Tumortherapie mit Paclitaxel sind hämatologische, neurologische und gastrointestinale Nebenwirkungen bekannt<sup>92</sup>. Die auf dem Paccocath-Ballon befindliche Paclitaxeldosis beträgt  $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ . Die Gesamtdosis an Paclitaxel in der Paccocath-Gruppe lag zwischen 1,3 und 12,2 mg pro Patient, in Abhängigkeit von der Größe und Anzahl der verwendeten Ballonkatheter. Im Rahmen der Tumortherapie wird Paclitaxel in einer Dosis bis zu  $175\text{ mg}/\text{m}^2$ , entsprechend 250 – 350 mg pro Einzelgabe verabreicht<sup>92</sup>. Die durchschnittliche Paclitaxeldosis pro Patient lag in der vorliegenden Untersuchung bei  $3,7 \pm 2,5\text{ mg}$  und beträgt somit nur etwa 1 bis 1,5% der in der Tumortherapie verwendeten Dosis. In einer Untersuchung von Freyhardt et al. nach Anwendung Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter lag der Paclitaxel-Plasmaspiegel der Patienten stets unterhalb eines systemisch relevanten Wertes. Das gemittelte Maximum des Paclitaxel-Spiegels ( $40\text{ ng}/\text{ml}$ ) wurde unmittelbar postinterventionell erreicht. Schon 24 Stunden postinterventionell war bei keinem der Patienten mehr Paclitaxel im Plasma nachweisbar. Hieraus schlussfolgern die Autoren, dass Paclitaxel-beschichtete Ballonkatheter für Patienten mit PAVK hinsichtlich systemischer Effekte sicher sind<sup>150</sup>.

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie bei 44 Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs Serious Adverse Events) dokumentiert. Die Patienten verteilen sich zu gleichen Teilen auf beide Studiengruppen (Paccocath-Gruppe N=22 [48,9%]; Kontrollgruppe N=22 [52,4%]). Bei den dokumentierten SAEs im Nachbeobachtungszeitraum handelt es sich vorrangig um Gefäßerkrankungen. Neben er-

neuten endovaskulären oder chirurgischen Interventionen im peripheren Stromgebiet traten Myokardinfarkte und cerebrovaskuläre Ischämien auf. Diese Ereignisse lassen Rückschlüsse auf die Schwere der arteriosklerotischen Grunderkrankung zu, sind jedoch, dem Erachten der Autorin nach, nicht auf die Anwendung der Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheter zurückzuführen. Die jährliche Rate an schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkten, cerebrovaskuläre Ischämien und Tod infolge Gefäßerkrankungen beträgt in Studien bei Patienten mit PAVK zwischen 5% und 7%<sup>7</sup>. Revaskularisationen in der Studienläsion im Follow-up-Intervall wurden in der vorliegenden Studie ebenfalls als SAE erfasst. Die TLR war dabei in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Paccocath-Gruppe (33,3% versus 6,7%;  $p=0,007$ ). Ein Patient in der Paccocath-Gruppe verstarb im Follow-up-Intervall infolge eines Multiorganversagens. Ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation konnte nach einer gründlichen Analyse der Patientenakten ausgeschlossen werden.

Auch in anderen publizierten Studien wurde über keine lokalen oder systemischen SAEs berichtet, welche auf die Paclitaxel-Beschichtung der Ballonkatheter zurückzuführen waren<sup>67,71,72,122</sup>. In langen Läsionen war die Anwendung von mehreren, sich überlappenden Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern erforderlich. Auch bei diesen Patienten wurden in der vorliegenden Studie keine Nebenwirkungen erfasst, welche mit der Paclitaxel-Beschichtung assoziiert werden konnten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen<sup>71,122,124</sup>. Thrombosen in der behandelten Läsion, wie sie in mehreren Studien nach Anwendung von DES beobachtet wurden<sup>99,100,104</sup>, traten in der vorliegenden Studie im Follow-up Intervall nicht auf. Liistro et al. beobachteten in einem Zeitraum von zwölf Monaten nach PTA mit Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern und anschließender Implantation eines unbeschichteten Nitinol-Stents ebenfalls keine Stentthrombosen<sup>122</sup>.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie belegen, dass der Paclitaxel-beschichtete Angioplastie-Ballonkatheter eine sichere Methode zur Behandlung arteriosklerotisch bedingter Stenosen und Okklusionen im femoropoplitealen Stromgebiet ist. Durch die geringe Dosis an Paclitaxel sowie die einmalige und lokale Applikationsform des Wirkstoffs kann das Risiko unerwünschter Ereignisse gegenüber einer systemischen Anwendung stark gesenkt werden.

## 5.5 Kritikpunkte

Bei der Bewertung der Studienergebnisse sind einige Einschränkungen zu beachten. Der Paccocath-Ballonkatheter unterscheidet sich durch die Paclitaxel-Beschichtung optisch von einem unbeschichteten Ballonkatheter. Durch die schwach weißliche Farbe des beschichteten Katheters konnte der Prüfarzt während der Intervention die beiden Ballonkatheter voneinander unterscheiden. Ein doppelblindes Studiendesign konnte daher nicht gewährleistet werden. Es erfolgte jedoch eine unabhängige computergestützte Auswertung der Angiographien durch die Deutsche Klinik für Diagnostik in Wiesbaden. Das Institut besaß keine Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der Patienten. Weiterhin war die Anzahl der Studienpatienten in beiden Gruppen sehr gering. Problematisch ist ebenfalls die hohe Anzahl an Patienten, bei denen die Durchführung einer Kontrollangiographie sechs Monate postinterventionell nicht möglich war. In 21 Fällen war zumeist durch Ablehnung eines erneuten angiographischen Eingriffs durch den Patienten aufgrund subjektiver Beschwerdefreiheit keine angiographische Nachuntersuchung möglich. Durch die geringen Fallzahlen können daher mit den vorliegenden Ergebnissen nur Tendenzen aufgezeigt werden, auch wenn es statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen bezüglich des LLL, der binären Restenoserate, der TLR und des Rutherford-Stadiums nach sechs Monaten gab. Es bleibt abzuwarten, ob in Folgestudien mit höheren Fallzahlen die Ergebnisse dieser Studie reproduziert werden können. Aufgrund der breit gefassten Einschlusskriterien waren die Studienläsionen bezüglich ihrer Charakteristika wie Läsionslänge, Restenose oder de-novo Läsion und Stenosegrad sehr heterogen. Weitere Analysen zur Abschätzung der Wirksamkeit des Paccocath-Katheters in kurzstreckigen versus langstreckigen Läsionen und Stenosen versus Okklusionen sowie de-novo Läsionen versus Restenosen sind notwendig, um abzuklären, in welchen Läsionen die Anwendung Paclitaxel-beschichteter Ballonkatheter der Stentimplantation oder Anwendung unbeschichteter Ballonkatheter über- bzw. unterlegen ist. Um einschätzen zu können, ob Patienten, die mit dem Paccocath-Katheter behandelt wurden, auch langfristig bessere Offenheitsraten aufweisen als die Kontrollgruppe, ist der Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten zu kurz. Eine erneute statistische Auswertung der Studienläsionen nach einem längeren Follow-up Intervall ist daher unbedingt notwendig. Für eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Veröffentlichungen, wären erneute Kontrolluntersuchungen z. B. nach 12 bzw. 24 Monaten sinnvoll.

## 5.6 Ausblick

In der Studie „Reokklusionsprophylaxe mittels Paclitaxel- (Taxol®) beschichteter Angioplastie- Ballonkatheter bei arteriosklerotisch bedingten Stenosen und Okklusionen der femoropoplitealen Arterien“ wurde die Anwendung Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter in femoropoplitealen Arterien untersucht. Durch lokale Applikation von Paclitaxel (Taxol®) konnte der LLL, die binäre Restenoserate sowie die Revaskularisationsrate gegenüber Patienten, die den unbeschichteten Ballonkatheter erhalten hatten, signifikant reduziert werden. In Zukunft werden weitere klinische Studien mit höheren Fallzahlen notwendig sein, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen. Weiterhin müssen die Patienten über einen längeren Zeitraum nachbeobachtet werden, um zu evaluieren, ob die initiale Inhibierung der Neointimaprolieration durch einmalige lokale Applikation von Paclitaxel auch langfristig zu einer signifikanten Reduktion des LLL führt. Bezüglich Art, Dauer und Dosierung der peri- und postinterventionellen Medikation bei Anwendung eines Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheters herrscht ebenfalls noch Unklarheit. Auch dieser Aspekt bedarf weiterer klinischer Studien. Zukünftig sollten ebenfalls klinische Studien angestrebt werden, welche den Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheter mit anderen Therapieoptionen, wie z. B. Nitinol-Stents vergleichen.

Die Frage, welchen Stellenwert der Paclitaxel-beschichtete Ballonkatheter zukünftig bei der Behandlung arteriosklerotischer Läsionen der femoropoplitealen Arterien einnehmen wird, kann erst nach Auswertung weiterer Studien beantwortet werden.

## 6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden prospektiven, randomisierten Blindstudie war die Bewertung der Wirksamkeit Paclitaxel-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter ("Paccocath"; ca. 3 µg Paclitaxel/mm<sup>2</sup> Ballonoberfläche; Bavaria Medizin Technologie GmbH, Wessling) bei der Behandlung arteriosklerotisch bedingter Stenosen und Okklusionen der femoropoplitealen Arterien. Der Paccocath-Ballonkatheter wurde dazu mit der derzeitigen Standardtherapie - den unbeschichteten Angioplastie-Ballonkathetern verglichen. Als primärer Endpunkt der Studie ist der mittels quantitativer Angiographie bestimmte Late Lumen Loss (LLL) sechs Monate post interventionem gewählt worden. Sekundäre Studienendpunkte stellten die primäre Offenheitsrate, die binäre Restenoserate, die Revaskularisationsrate in der Studienläsion (TLR), den tibio-brachialen Quotienten (TBQ) und das Rutherford-Stadium sechs Monate postinterventionell dar. Neben der Wirksamkeit des Paccocath-Ballonkatheters wurde im Rahmen der Studie auch die Sicherheit und Verträglichkeit der Paclitaxel-Beschichtung evaluiert.

Insgesamt wurden 87 Patienten mit Okklusionen, hämodynamisch relevanten Stenosen, Restenosen oder in-Stent-Restenosen der femoropoplitealen Arterien in die Studie eingeschlossen. Bei den Patienten in der Paccocath-Gruppe (N=45) wurde die PTA mit dem Paccocath-Ballonkatheter durchgeführt, während die Intervention in der Kontrollgruppe (N=42) mit unbeschichteten Angioplastie-Ballonkathetern erfolgte. Bei initial nicht zufriedenstellenden Ergebnissen der PTA wurde ein Stent in die Studienläsion implantiert.

Bei Studieneinschluss lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen hinsichtlich der Läsionscharakteristika und der Verteilung der Risikofaktoren vor. Bei je 35,3% (N=16) und 33,3% (N=14) der Studienläsionen in der Paccocath-Gruppe und der Kontrollgruppe handelte es sich um Restenosen nach vorangegangener PTA oder Stentimplantation. Der Referenzdiameter bei Studieneinschluss war vergleichbar in beiden Studiengruppen ( $5,3 \pm 1,1$  mm versus  $5,2 \pm 1,0$  mm). Die durchschnittliche Läsionslänge betrug  $5,6 \pm 4,7$  cm (0,8 cm – 22,6 cm) in der Paccocath-Gruppe und  $6,5 \pm 5,3$  cm (0,9 cm – 19,2 cm) in der Kontrollgruppe. Der durchschnittliche Stenosegrad bei Studieneinschluss lag bei je  $83,7 \pm 11,3\%$  und  $83,7 \pm 16,4\%$ . Der Anteil an Okklusionen betrug 13,3% (N=6) in der Paccocath-Gruppe und 19,0% (N=8) in der Kontrollgruppe.

Ein angiographisches Follow-up sechs Monate postinterventionell war von 31 Patienten in der Paccocath-Gruppe und 34 Patienten in der Kontrollgruppe erhältlich. Beide Gruppen zeigten einen signifikanten Unterschied bezüglich des LLL nach sechs Monaten. Der durchschnittliche LLL in der Paccocath-Gruppe betrug im Kontrollangiogramm  $0,5 \pm 1,1$  mm versus  $1,0 \pm 1,1$  mm in der Kontrollgruppe ( $p=0,031$ ). Die binäre Restenoserate war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Paccocath-Gruppe (47,1% versus 19,4%;  $p=0,035$ ). Hinsichtlich der primären Offenheitsrate nach sechs Monaten konnte kein Unterschied zwischen beiden Gruppen beobachtet werden (93,5% versus 94,1%;  $p=1,0$ ). Revaskularisationen in der Studienläsion waren im Nachbeobachtungszeitraum bei 6,7% ( $N=3$ ) der Patienten in der Paccocath-Gruppe und 33,3% ( $N=14$ ) in der Kontrollgruppe notwendig ( $p=0,0024$ ). Das durchschnittliche Rutherford-Stadium nach sechs Monaten betrug  $1,3 \pm 1,1$  in der Paccocath-Gruppe und  $2,1 \pm 1,1$  in der Kontrollgruppe ( $p<0,01$ ). Verbesserungen des Rutherford-Stadiums wurden signifikant häufiger in der Paccocath-Gruppe beobachtet ( $p=0,045$ ). Bezüglich des TBQ nach sechs Monaten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden ( $0,8 \pm 0,1$  versus  $0,8 \pm 0,2$ ;  $p=0,9$ ).

Insgesamt wurden bei 44 Patienten SAEs im Nachbeobachtungszeitraum dokumentiert. Die Patienten verteilen sich zu gleichen Teilen auf beide Studiengruppen (Paccocath-Gruppe  $N=22$  [48,9%]; Kontrollgruppe  $N=22$  [52,4%]). Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Studienmedikation und den unerwünschten Ereignissen konnte in allen Fällen ausgeschlossen werden.

Die Paclitaxel-beschichteten Angioplastie-Ballonkatheter reduzierten in der vorliegenden Studie die Restenoserate nach PTA in femoropoplitealen Arterien. Das Auftreten von SAEs im Zusammenhang mit der Paclitaxel-Beschichtung konnte nicht beobachtet werden.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Hildebrandt H. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin: Walter de Gruyter, 1998: 1662-1663.
2. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J* 2002;143(6):961-5.
3. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110(6):738-43.
4. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96(1):44-9.
5. Caro J, Migliaccio-Walle K, Ishak KJ, Proskorovsky I. The morbidity and mortality following a diagnosis of peripheral arterial disease: long-term follow-up of a large database. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:14.
6. Bowlin SJ, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Yaari S, Goldbourt U. Intermittent claudication in 8343 men and 21-year specific mortality follow-up. *Ann Epidemiol* 1997;7(3):180-7.
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Group TIW, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J, Clement D, Creager M, Jaff M, Mohler E, 3rd, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33 Suppl 1:S1-75.
8. Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) (Accessed February 5, 2014 at <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-003.html>).
9. Herold G. Innere Medizin. Köln, 2014:804-808.
10. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997;26(3):517-38.
11. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Int Angiol* 2000;19(1 Suppl 1):I-XXIV, 1-304.
12. Mohler ER, 3rd. Peripheral arterial disease: identification and implications. *Arch Intern Med* 2003;163(19):2306-14.
13. Lammer J, Bosiers M, Zeller T, Schillinger M, Boone E, Zaugg MJ, Verta P, Peng L, Gao X, Schwartz LB. First clinical trial of nitinol self-expanding everolimus-eluting stent implantation for peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2011;54(2):394-401.
14. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Zeller T, Roubin GS, Burket MW, Khatib Y, Snyder SA, Ragheb AO, White JK, Machan LS, Zilver

PTXI. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(5):495-504.

15. McQuade K, Gable D, Pearl G, Theune B, Black S. Four-year randomized prospective comparison of percutaneous ePTFE/nitinol self-expanding stent graft versus prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *J Vasc Surg* 2010;52(3):584-90; discussion 590-1, 591 e1-591 e7.

16. Pokrajac B, Potter R, Wolfram RM, Budinsky AC, Kirisits C, Lileg B, Mendel H, Sabeti S, Schmid R, Minar E. Endovascular brachytherapy prevents restenosis after femoropopliteal angioplasty: results of the Vienna-3 randomised multicenter study. *Radiother Oncol* 2005;74(1):3-9.

17. Black JH, 3rd, LaMuraglia GM, Kwolek CJ, Brewster DC, Watkins MT, Cambria RP. Contemporary results of angioplasty-based infrainguinal percutaneous interventions. *J Vasc Surg* 2005;42(5):932-9.

18. Grenacher L, Saam T, Geier A, Muller-Hulsbeck S, Cejna M, Kauffmann GW, Richter GM. [PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery stenoses: results of a multicenter prospective randomized study (REFSA)]. *Rofo* 2004;176(9):1302-10.

19. Surowiec SM, Davies MG, Eberly SW, Rhodes JM, Illig KA, Shortell CK, Lee DE, Waldman DL, Green RM. Percutaneous angioplasty and stenting of the superficial femoral artery. *J Vasc Surg* 2005;41(2):269-78.

20. Chalmers N, Walker PT, Belli AM, Thorpe AP, Sidhu PS, Robinson G, van Ransbeeck M, Fearn SA. Randomized trial of the SMART stent versus balloon angioplasty in long superficial femoral artery lesions: the SUPER study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(2):353-61.

21. Krankenberg H, Schluter M, Steinkamp HJ, Burgelin K, Scheinert D, Schulte KL, Minar E, Peeters P, Bosiers M, Tepe G, Reimers B, Mahler F, Tubler T, Zeller T. 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* 2007;116(3):285-92.

22. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Cejna M, Lammer J, Minar E. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med* 2006;354(18):1879-88.

23. Minar E, Pokrajac B, Maca T, Ahmadi R, Fellner C, Mittlbock M, Seitz W, Wolfram R, Potter R. Endovascular brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal angioplasty : results of a prospective randomized study. *Circulation* 2000;102(22):2694-9.

24. Cheng CP, Wilson NM, Hallett RL, Herfkens RJ, Taylor CA. In vivo MR angiographic quantification of axial and twisting deformations of the superficial femoral artery resulting from maximum hip and knee flexion. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17(6):979-87.

25. Krankenberg H, Schluter M, Schofer J, Tubler T. [The femoral artery: the most complex peripheral vessel]. *Herz* 2006;31(2):137-41.

26. Iida O, Uematsu M, Soga Y, Hirano K, Suzuki K, Yokoi H, Muramatsu T, Inoue N, Nanto S, Nagata S. Timing of the restenosis following nitinol stenting in the

- superficial femoral artery and the factors associated with early and late restenoses. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78(4):611-7.
27. Davies MG, Bismuth J, Saad WE, Naoum JJ, Peden EK, Lumsden AB. Outcomes of interventions for recurrent disease after endoluminal intervention for superficial femoral artery disease. *J Vasc Surg* 2010;52(2):331-9 e1-2.
  28. Muradin GS, Bosch JL, Stijnen T, Hunink MG. Balloon dilation and stent implantation for treatment of femoropopliteal arterial disease: meta-analysis. *Radiology* 2001;221(1):137-45.
  29. Cheng SW, Ting AC, Wong J. Endovascular stenting of superficial femoral artery stenosis and occlusions: results and risk factor analysis. *Cardiovasc Surg* 2001;9(2):133-40.
  30. Kudo T, Chandra FA, Ahn SS. Long-term outcomes and predictors of iliac angioplasty with selective stenting. *J Vasc Surg* 2005;42(3):466-75.
  31. Jamsen TS, Manninen HI, Jaakkola PA, Matsi PJ. Long-term outcome of patients with claudication after balloon angioplasty of the femoropopliteal arteries. *Radiology* 2002;225(2):345-52.
  32. Kim SJ, Kim W, Kim JB, Hong MJ, Kang WY, Hwang SH, Kim W. Determinants of procedural success and patency following subintimal angioplasty in patients with TASC C and D femoropopliteal arterial disease. *Circ J* 2010;74(9):1959-64.
  33. Bakken AM, Palchik E, Hart JP, Rhodes JM, Saad WE, Davies MG. Impact of diabetes mellitus on outcomes of superficial femoral artery endoluminal interventions. *J Vasc Surg* 2007;46(5):946-958; discussion 958.
  34. Kasapis C, Henke PK, Chetcuti SJ, Koenig GC, Rectenwald JE, Krishnamurthy VN, Grossman PM, Gurm HS. Routine stent implantation vs. percutaneous transluminal angioplasty in femoropopliteal artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30(1):44-55.
  35. Schillinger M, Sabeti S, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, Schlager O, Loewe C, Cejna M, Lammer J, Minar E. Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation* 2007;115(21):2745-9.
  36. Sachwani GR, Hans SS, Khoury MD, King TF, Mitsuya M, Rizk YS, Zachwieja JA, Sayed L. Results of iliac stenting and aortofemoral grafting for iliac artery occlusions. *J Vasc Surg* 2013;57(4):1030-7.
  37. Kondo Y, Dardik A, Muto A, Koizumi J, Nishibe M, Nishibe T. Primary stent placement for iliac artery chronic total occlusions. *Surg Today* 2010;40(5):433-9.
  38. Yang X, Lu X, Ye K, Li X, Qin J, Jiang M. Systematic review and meta-analysis of balloon angioplasty versus primary stenting in the infrapopliteal disease. *Vasc Endovascular Surg* 2014;48(1):18-26.
  39. Razavi MK, Mustapha JA, Miller LE. Contemporary systematic review and meta-analysis of early outcomes with percutaneous treatment for infrapopliteal atherosclerotic disease. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(10):1489-96, 1496 e1-3.
  40. Becquemin JP, Favre JP, Marzelle J, Nemoz C, Corsin C, Leizorovicz A. Systematic versus selective stent placement after superficial femoral artery balloon angioplasty: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2003;37(3):487-94.

41. Grimm J, Muller-Hulsbeck S, Jahnke T, Hilbert C, Brossmann J, Heller M. Randomized study to compare PTA alone versus PTA with Palmaz stent placement for femoropopliteal lesions. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(8):935-42.
42. Vroegindeweij D, Vos LD, Tielbeek AV, Buth J, vd Bosch HC. Balloon angioplasty combined with primary stenting versus balloon angioplasty alone in femoropopliteal obstructions: A comparative randomized study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20(6):420-5.
43. Cejna M, Thurnher S, Illiasch H, Horvath W, Waldenberger P, Hornik K, Lammer J. PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery obstructions: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(1):23-31.
44. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, Dave R, Ansel G, Lansky A, Cristea E, Collins TJ, Goldstein J, Jaff MR, Investigators R. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3(3):267-76.
45. Dick P, Wallner H, Sabeti S, Loewe C, Mlekusch W, Lammer J, Koppensteiner R, Minar E, Schillinger M. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74(7):1090-5.
46. Duda SH, Wiskirchen J, Tepe G, Bitzer M, Kaulich TW, Stoeckel D, Claussen CD. Physical properties of endovascular stents: an experimental comparison. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11(5):645-54.
47. Sabeti S, Schillinger M, Amighi J, Sherif C, Mlekusch W, Ahmadi R, Minar E. Primary patency of femoropopliteal arteries treated with nitinol versus stainless steel self-expanding stents: propensity score-adjusted analysis. *Radiology* 2004;232(2):516-21.
48. Bosiers M, Torsello G, Gissler HM, Ruef J, Muller-Hulsbeck S, Jahnke T, Peeters P, Daenens K, Lammer J, Schroe H, Mathias K, Koppensteiner R, Vermassen F, Scheinert D. Nitinol stent implantation in long superficial femoral artery lesions: 12-month results of the DURABILITY I study. *J Endovasc Ther* 2009;16(3):261-9.
49. Matsumura JS, Yamanouchi D, Goldstein JA, Pollock CW, Bosiers M, Schultz GA, Scheinert D, Rocha-Singh KJ. The United States Study for Evaluating Endovascular Treatments of Lesions in the Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal By using the Protege Everflex Nitinol Stent System II (DURABILITY II). *J Vasc Surg* 2013;58(1):73-83 e1.
50. Laird JR, Jain A, Zeller T, Feldman R, Scheinert D, Popma JJ, Armstrong EJ, Jaff MR, Complete SEI. Nitinol stent implantation in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the complete SE multicenter trial. *J Endovasc Ther* 2014;21(2):202-12.
51. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, Dave R, Ansel G, Lansky A, Cristea E, Collins TJ, Goldstein J, Cao AY, Jaff MR, Investigators R. Nitinol stent implantation vs. 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* 2012;19(1):1-9.

52. Duda SH, Pusich B, Richter G, Landwehr P, Oliva VL, Tielbeek A, Wiesinger B, Hak JB, Tielemans H, Ziemer G, Cristea E, Lansky A, Beregi JP. Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: six-month results. *Circulation* 2002;106(12):1505-9.
53. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Mudde C, Tielemans H, Beregi JP. Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16(3):331-8.
54. Scheinert D, Scheinert S, Sax J, Piorkowski C, Braunlich S, Ulrich M, Biamino G, Schmidt A. Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(2):312-5.
55. Dake MD, Scheinert D, Tepe G, Tessarek J, Fanelli F, Bosiers M, Ruhlmann C, Kavteladze Z, Lottes AE, Ragheb AO, Zeller T, Zilver PTX-ASI. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther* 2011;18(5):613-23.
56. Birkenhauer P, Yang Z, Gander B. Preventing restenosis in early drug-eluting stent era: recent developments and future perspectives. *J Pharm Pharmacol* 2004;56(11):1339-56.
57. Haude M, Erbel R, Issa H, Meyer J. Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(1):26-34.
58. Nakatani M, Takeyama Y, Shibata M, Yorozuya M, Suzuki H, Koba S, Katagiri T. Mechanisms of restenosis after coronary intervention: difference between plain old balloon angioplasty and stenting. *Cardiovasc Pathol* 2003;12(1):40-8.
59. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94(1):35-43.
60. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94(6):1247-54.
61. Sartore S, Chiavegato A, Faggini E, Franch R, Puato M, Ausoni S, Pauletto P. Contribution of adventitial fibroblasts to neointima formation and vascular remodeling: from innocent bystander to active participant. *Circ Res* 2001;89(12):1111-21.
62. Levitzki A. PDGF receptor kinase inhibitors for the treatment of restenosis. *Cardiovasc Res* 2005;65(3):581-6.
63. Andersen HR, Maeng M, Thorwest M, Falk E. Remodeling rather than neointimal formation explains luminal narrowing after deep vessel wall injury: insights from a porcine coronary (re)stenosis model. *Circulation* 1996;93(9):1716-24.
64. Mudra H, Regar E, Klauss V, Werner F, Henneke KH, Sbarouni E, Theisen K. Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation* 1997;95(2):363-70.
65. Kolodgie FD, John M, Khurana C, Farb A, Wilson PS, Acampado E, Desai N, Soon-Shiong P, Virmani R. Sustained reduction of in-stent neointimal growth with the use of a novel systemic nanoparticle paclitaxel. *Circulation* 2002;106(10):1195-8.

66. Brara PS, Moussavian M, Grise MA, Reilly JP, Fernandez M, Schatz RA, Teirstein PS. Pilot trial of oral rapamycin for recalcitrant restenosis. *Circulation* 2003;107(13):1722-4.
67. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwald U, Beregi JP, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008;358(7):689-99.
68. Heldman AW, Cheng L, Jenkins GM, Heller PF, Kim DW, Ware M, Jr., Nater C, Hruban RH, Rezai B, Abella BS, Bunge KE, Kinsella JL, Sollott SJ, Lakatta EG, Brinker JA, Hunter WL, Froehlich JP. Paclitaxel stent coating inhibits neointimal hyperplasia at 4 weeks in a porcine model of coronary restenosis. *Circulation* 2001;103(18):2289-95.
69. Duda SH, Poerner TC, Wiesinger B, Rundback JH, Tepe G, Wiskirchen J, Haase KK. Drug-eluting stents: potential applications for peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(3):291-301.
70. Fattori R, Piva T. Drug-eluting stents in vascular intervention. *Lancet* 2003;361(9353):247-9.
71. Scheinert D, Duda S, Zeller T, Krankenberg H, Ricke J, Bosiers M, Tepe G, Naisbitt S, Rosenfield K. 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* 2014;7(1):10-9.
72. Werk M, Albrecht T, Meyer DR, Ahmed MN, Behne A, Dietz U, Eschenbach G, Hartmann H, Lange C, Schnorr B, Stiepani H, Zoccai GB, Hanninen EL. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(6):831-40.
73. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Jaff MR, Mudde C, Tieleman H, Beregi JP. 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* 2006;13(6):701-10.
74. Rote Liste, Rapamune® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. (Accessed April 4, 2015 at <http://online.rote-liste.de/suche/praep/17856>.)
75. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, Chesebro J, Fallon J, Fuster V, Marks A, Badimon JJ. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation* 1999;99(16):2164-70.
76. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995;76(3):412-7.
77. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE, Investigators S. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349(14):1315-23.
78. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R, Lesions RSGRSwtS-CBVB-ESitToPwvNNCA. A randomized comparison of a sirolimus-

eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346(23):1773-80.

79. Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Wijns W, Garcia E, Schampaert E, Breithardt G, Investigators ES. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003;362(9390):1093-9.

80. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971;93(9):2325-7.

81. Manfredi JJ, Parness J, Horwitz SB. Taxol binds to cellular microtubules. *J Cell Biol* 1982;94(3):688-96.

82. Rao S, Krauss NE, Heerding JM, Swindell CS, Ringel I, Orr GA, Horwitz SB. 3'-(p-azidobenzamido)taxol photolabels the N-terminal 31 amino acids of beta-tubulin. *J Biol Chem* 1994;269(5):3132-4.

83. Kumar N. Taxol-induced polymerization of purified tubulin. Mechanism of action. *J Biol Chem* 1981;256(20):10435-41.

84. Jordan MA, Toso RJ, Thrower D, Wilson L. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(20):9552-6.

85. Rowinsky EK, Donehower RC, Jones RJ, Tucker RW. Microtubule changes and cytotoxicity in leukemic cell lines treated with taxol. *Cancer Res* 1988;48(14):4093-100.

86. Crossin KL, Carney DH. Microtubule stabilization by taxol inhibits initiation of DNA synthesis by thrombin and by epidermal growth factor. *Cell* 1981;27(2 Pt 1):341-50.

87. Colozza M, de Azambuja E, Cardoso F, Bernard C, Piccart MJ. Breast cancer: achievements in adjuvant systemic therapies in the pre-genomic era. *Oncologist* 2006;11(2):111-25.

88. Chu Q, Vincent M, Logan D, Mackay JA, Evans WK, Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based C. Taxanes as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer* 2005;50(3):355-74.

89. Grube E, Silber S, Hauptmann KE, Mueller R, Buellfeld L, Gerckens U, Russell ME. 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. *Circulation* 2003;107(1):38-42.

90. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, Dudek D, Fort S, Schiele F, Zmudka K, Guagliumi G, Russell ME, Group TIS. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003;108(7):788-94.

91. Speck U, Scheller B, Abramjuk C, Breitwieser C, Dobberstein J, Boehm M, Hamm B. Neointima inhibition: comparison of effectiveness of non-stent-based local drug delivery and a drug-eluting stent in porcine coronary arteries. *Radiology* 2006;240(2):411-8.

92. Rote Liste, Paclitaxel-Actavis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Accessed April 4, 2015 at <http://online.rote-liste.de/suche/praep/21892>.)
93. Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Kuttner A, Wild DH, Brehm BR, Riessen R, Koveker G, Karsch KR. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997;96(2):636-45.
94. Farb A, Heller PF, Shroff S, Cheng L, Kolodgie FD, Carter AJ, Scott DS, Froehlich J, Virmani R. Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent. *Circulation* 2001;104(4):473-9.
95. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A, Thuesen L, Hauptman K, Marco J, Wijns W, Popma JJ, Koglin J, Russell ME, Investigators TV. Clinical efficacy of polymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of complex, long coronary artery lesions from a multicenter, randomized trial: support for the use of drug-eluting stents in contemporary clinical practice. *Circulation* 2005;112(21):3306-13.
96. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME, Investigators T-I. One-year clinical results with the slow-release, polymer-based, paclitaxel-eluting TAXUS stent: the TAXUS-IV trial. *Circulation* 2004;109(16):1942-7.
97. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Snyder SA, O'Leary EE, Tepe G, Scheinert D, Zeller T, Zilver PTXI. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(24):2417-27.
98. Zeller T, Dake MD, Tepe G, Brechtel K, Noory E, Beschorner U, Kultgen PL, Rastan A. Treatment of femoropopliteal in-stent restenosis with paclitaxel-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(3):274-81.
99. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, Kukreja N, Juni P, Sianos G, Hellige G, van Domburg RT, Hess OM, Boersma E, Meier B, Windecker S, Serruys PW. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369(9562):667-78.
100. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007;115(11):1440-55; discussion 1455.
101. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, Colombo A, Schampaert E, Grube E, Kirtane AJ, Cutlip DE, Fahy M, Pocock SJ, Mehran R, Leon MB. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2007;356(10):998-1008.
102. Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma J, Koglin J, Dawkins KD, Stone GW. Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(10):1043-51.
103. Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skoriya K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(1):193-202.

104. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293(17):2126-30.
105. Mongrain R, Leask R, Brunette J, Faik I, Bulman-Feleming N, Nguyen T. Numerical modeling of coronary drug eluting stents. *Stud Health Technol Inform* 2005;113:443-58.
106. Raber L, Magro M, Stefanini GG, Kalesan B, van Domburg RT, Onuma Y, Wenaweser P, Daemen J, Meier B, Juni P, Serruys PW, Windecker S. Very late coronary stent thrombosis of a newer-generation everolimus-eluting stent compared with early-generation drug-eluting stents: a prospective cohort study. *Circulation* 2012;125(9):1110-21.
107. De Labriolle A, Pakala R, Bonello L, Lemesle G, Scheinowitz M, Waksman R. Paclitaxel-eluting balloon: from bench to bed. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73(5):643-52.
108. Tepe G, Schmitmeier S, Speck U, Schnorr B, Kelsch B, Scheller B. Advances on drug-coated balloons. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2010;51(1):125-43.
109. Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Bohm M, Nickenig G. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation* 2004;110(7):810-4.
110. Albrecht T, Speck U, Baier C, Wolf KJ, Bohm M, Scheller B. Reduction of stenosis due to intimal hyperplasia after stent supported angioplasty of peripheral arteries by local administration of paclitaxel in swine. *Invest Radiol* 2007;42(8):579-85.
111. Speck U, Cremers B, Kelsch B, Biedermann M, Clever YP, Schaffner S, Mahnkopf D, Hanisch U, Bohm M, Scheller B. Do pharmacokinetics explain persistent restenosis inhibition by a single dose of paclitaxel? *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(3):392-400.
112. Oberhoff M, Kunert W, Herdeg C, Kuttner A, Kranzhofer A, Horch B, Baumbach A, Karsch KR. Inhibition of smooth muscle cell proliferation after local drug delivery of the antimitotic drug paclitaxel using a porous balloon catheter. *Basic Res Cardiol* 2001;96(3):275-82.
113. Oberhoff M, Herdeg C, Al Ghobainy R, Cetin S, Kuttner A, Horch B, Baumbach A, Karsch KR. Local delivery of paclitaxel using the double-balloon perfusion catheter before stenting in the porcine coronary artery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53(4):562-8.
114. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Bohm M, Speck U. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 2006;355(20):2113-24.
115. Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Bohm M, Speck U. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 2008;97(10):773-81.
116. Scheller B, Clever YP, Kelsch B, Hehrlein C, Bocksch W, Rutsch W, Haghi D, Dietz U, Speck U, Bohm M, Cremers B. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(3):323-30.

117. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, Waliszewski M, Ohlow M, Brugger A, Thiele H, Birkemeyer R, Kurowski V, Breithardt OA, Schmidt M, Zimmermann S, Lonke S, von Cranach M, Nguyen TV, Daniel WG, Wohrle J. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(15):1377-82.
118. Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, Heuer H, Hengstenberg C, Maikowski C, Werner GS, Antoni D, Kleber FX, Bocksch W, Leschke M, Ackermann H, Boxberger M, Speck U, Degenhardt R, Scheller B. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation* 2009;119(23):2986-94.
119. Latib A, Colombo A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F, Marchese A, Tespili M, Presbitero P, Sgueglia GA, Buffoli F, Tamburino C, Varbella F, Menozzi A. A randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels: the BELLO (Balloon Elution and Late Loss Optimization) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(24):2473-80.
120. Naganuma T, Latib A, Sgueglia GA, Menozzi A, Castriota F, Micari A, Cremonesi A, De Felice F, Marchese A, Tespili M, Presbitero P, Panoulas VF, Buffoli F, Tamburino C, Varbella F, Colombo A. A 2-year follow-up of a randomized multicenter study comparing a paclitaxel drug-eluting balloon with a paclitaxel-eluting stent in small coronary vessels the BELLO study. *Int J Cardiol* 2015;184:17-21.
121. Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, Brechtel K, Claussen CD, Scheller B, Speck U, Zeller T. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(1 Pt A):102-8.
122. Liistro F, Grotti S, Porto I, Angioli P, Ricci L, Ducci K, Falsini G, Ventoruzzo G, Turini F, Bellandi G, Bolognese L. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA randomized trial (drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(12):1295-302.
123. Zeller T, Rastan A, Macharzina R, Tepe G, Kaspar M, Chavarria J, Beschoner U, Schwarzwald U, Schwarz T, Noory E. Drug-coated balloons vs. drug-eluting stents for treatment of long femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther* 2014;21(3):359-68.
124. Stabile E, Virga V, Salemme L, Cioppa A, Ambrosini V, Sorropago G, Tesorio T, Cota L, Popusoi G, Pucciarelli A, Biamino G, Rubino P. Drug-eluting balloon for treatment of superficial femoral artery in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(18):1739-42.
125. Virga V, Stabile E, Biamino G, Salemme L, Cioppa A, Giugliano G, Tesorio T, Cota L, Popusoi G, Pucciarelli A, Esposito G, Trimarco B, Rubino P. Drug-eluting balloons for the treatment of the superficial femoral artery in-stent restenosis: 2-year follow-up. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7(4):411-5.
126. Dommke C, Haase KK, Suselbeck T, Streitner I, Haghi D, Metz J, Borggrefe M, Herdeg C. Local paclitaxel delivery after coronary stenting in an experimental animal model. *Thromb Haemost* 2007;98(3):674-80.
127. Herdeg C, Gohring-Frischholz K, Haase KK, Geisler T, Zurn C, Hartmann U, Wohrle J, Nusser T, Dippon J, May AE, Gawaz M. Catheter-based delivery of fluid paclitaxel for prevention of restenosis in native coronary artery lesions after stent implantation. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2(4):294-301.

128. Scheller B, Speck U, Romeike B, Schmitt A, Sovak M, Bohm M, Stoll HP. Contrast media as carriers for local drug delivery. Successful inhibition of neointimal proliferation in the porcine coronary stent model. *Eur Heart J* 2003;24(15):1462-7.
129. Scheller B, Speck U, Schmitt A, Bohm M, Nickenig G. Addition of paclitaxel to contrast media prevents restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(8):1415-20.
130. Speck U, Scheller B, Abramjuk C, Grossmann S, Mahnkopf D, Simon O. Inhibition of restenosis in stented porcine coronary arteries: uptake of Paclitaxel from angiographic contrast media. *Invest Radiol* 2004;39(3):182-6.
131. Scheller B, Speck U, Schmitt A, Clauss W, Sovak M, Bohm M, Stoll HP. Acute cardiac tolerance of current contrast media and the new taxane protaxel using iopromide as carrier during porcine coronary angiography and stenting. *Invest Radiol* 2002;37(1):29-34.
132. Rutsch W, Scheller B, Borges AC, Brautigam M, Clever Y, Cremers B, Dietz U, Richter W, Speck U. Intracoronary local paclitaxel delivery by X-ray contrast media for in-stent restenosis: a clinical pilot study to assess safety and tolerability. *Minerva Cardioangiol* 2012;60(4):415-23.
133. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344(21):1608-21.
134. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. 1964. *Radiology* 1989;172(3 Pt 2):904-20.
135. Matsi PJ, Manninen HI, Soder HK, Mustonen P, Kouri J. Percutaneous transluminal angioplasty in femoral artery occlusions: primary and long-term results in 107 claudicant patients using femoral and popliteal catheterization techniques. *Clin Radiol* 1995;50(4):237-44.
136. Vogel TR, Shindelman LE, Nackman GB, Graham AM. Efficacious use of nitinol stents in the femoral and popliteal arteries. *J Vasc Surg* 2003;38(6):1178-84.
137. Zeller T, Peeters P, Bosiers M, Lammer J, Brechtel K, Scheinert D, Rastan A, Noory E, Beschorner U. Heparin-bonded stent-graft for the treatment of TASC II C and D femoropopliteal lesions: the Viabahn-25 cm trial. *J Endovasc Ther* 2014;21(6):765-74.
138. Krueger K, Zaehring M, Bendel M, Stuetzer H, Strohe D, Nolte M, Wittig D, Mueller RP, Lackner K. De novo femoropopliteal stenoses: endovascular gamma irradiation following angioplasty--angiographic and clinical follow-up in a prospective randomized controlled trial. *Radiology* 2004;231(2):546-54.
139. Stoner MC, deFreitas DJ, Phade SV, Parker FM, Bogey WM, Powell S. Mid-term results with laser atherectomy in the treatment of infrainguinal occlusive disease. *J Vasc Surg* 2007;46(2):289-295.
140. Canaud L, Alric P, Berthet JP, Marty-Ane C, Mercier G, Branchereau P. Infrainguinal cutting balloon angioplasty in de novo arterial lesions. *J Vasc Surg* 2008;48(5):1182-8.
141. McKinsey JF, Zeller T, Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Garcia LA, Investigators DL. Lower extremity revascularization using directional atherectomy: 12-month prospective results of the DEFINITIVE LE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7(8):923-33.

142. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, Rickenbacher P, Hunziker P, Mueller C, Jeger R, Bader F, Osswald S, Kaiser C, Investigators B-L. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2584-91.
143. Pentecost MJ, Criqui MH, Dorros G, Goldstone J, Johnston KW, Martin EC, Ring EJ, Spies JB, Special Writing Group of the Councils on Cardiovascular Radiology AC-T, Vascular Surgery CC, Epidemiology, Prevention AHA. Guidelines for peripheral percutaneous transluminal angioplasty of the abdominal aorta and lower extremity vessels. A statement for health professionals from a Special Writing Group of the Councils on Cardiovascular Radiology, Arteriosclerosis, Cardio-Thoracic and Vascular Surgery, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention, the American Heart Association. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(9 Pt 2):S495-515.
144. Mauri L, Orav EJ, Candia SC, Cutlip DE, Kuntz RE. Robustness of late lumen loss in discriminating drug-eluting stents across variable observational and randomized trials. *Circulation* 2005;112(18):2833-9.
145. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, Hermiller J, O'Shaughnessy C, Mann JT, Turco M, Caputo R, Bergin P, Greenberg J, Popma JJ, Russell ME, Investigators T-I. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350(3):221-31.
146. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Ahmadi R, Rumpold H, Wagner O, Minar E. Inflammatory response to stent implantation: differences in femoropopliteal, iliac, and carotid arteries. *Radiology* 2002;224(2):529-35.
147. Davies MG, Waldman DL, Pearson TA. Comprehensive endovascular therapy for femoropopliteal arterial atherosclerotic occlusive disease. *J Am Coll Surg* 2005;201(2):275-96.
148. Samson RH, Sprayregen S, Veith FJ, Gupta SK, Ascer E, Scher LA. Inadequacy of the noninvasive hemodynamic evaluation of percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Surg* 1984;147(2):212-5.
149. Micari A, Cioppa A, Vadala G, Castriota F, Liso A, Marchese A, Grattoni C, Pantaleo P, Cremonesi A, Rubino P, Biamino G. Clinical evaluation of a paclitaxel-eluting balloon for treatment of femoropopliteal arterial disease: 12-month results from a multicenter Italian registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(3):331-8.
150. Freyhardt P, Zeller T, Kroncke TJ, Schwarzwaelder U, Schreiter NF, Stiepani H, Sixt S, Rastan A, Werk M. Plasma levels following application of paclitaxel-coated balloon catheters in patients with stenotic or occluded femoropopliteal arteries. *Rofo* 2011;183(5):448-55.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

Die von der Autorin verwendeten Abkürzungen und Anglizismen werden nachfolgend alphabetisch aufgelistet:

AE	<b>a</b> dverse <b>e</b> vent (engl.); das unerwünschte Ereignis
BMI	<b>B</b> ody <b>M</b> ass <b>I</b> ndex
DES	<b>d</b> rug- <b>e</b> luting <b>s</b> tent (engl.); die arzneimittelfreisetzende Metallendoprothese
Device	Hilfsmittel
DSA	die <b>d</b> igitale <b>S</b> ubtraktionsangiographie
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
Follow-up	der Nachbeobachtungszeitraum
HPLC	<b>h</b> igh <b>p</b> erformance <b>l</b> iquid <b>c</b> hromatography (engl.); die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IE	<b>I</b> nternationale <b>E</b> inheiten
LAO	<b>l</b> eft <b>a</b> nterior <b>o</b> blique projection
LLL	<b>L</b> ate <b>L</b> umen <b>L</b> oss
MACE	<b>m</b> ajor <b>a</b> dverse <b>c</b> ardiac <b>e</b> vent (engl); das schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignis
Max	Maximum
Mean	Durchschnitt
Min	Minimum
Miss	fehlende Angabe
MLD	<b>M</b> inimaler <b>L</b> umendurchmesser
N	Anzahl
Outcome	der Erfolg, das Ergebnis, der Ausgang, das Resultat
PTA	<b>p</b> erkutane <b>t</b> ransluminale <b>A</b> ngioplastie

PTCA	<b>per</b> kutane <b>trans</b> luminale <b>Coronar-Angioplastie</b>
PY	<b>pack years</b> (engl.); Päckchenjahre
Q25	25. Quartil
Q75	75. Quartil
QA	<b>quantitative Angiographie</b>
QoL	<b>quality of life</b> (engl.); die Lebensqualität
RAO	<b>right anterior oblique projection</b>
SAE	<b>serious adverse event</b> (engl.); das schwerwiegende unerwünschte Ereignis
Std	<b>standard deviation</b> (engl.); die Standardabweichung
Stent	die Metallendoprothese
TASC	<b>Trans-Atlantic Inter-Society Consensus</b>
TBQ	<b>Tibio-brachialer Quotient</b>
TLR	<b>target lesion revascularization</b> (engl.); die Revaskularisationsrate in der Zielläsion

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Bianka Reinkensmeier, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Reokklusionsprophylaxe mittels Paclitaxel (Taxol®)-beschichteter Angioplastie-Ballonkatheter bei arteriosklerotisch bedingten Stenosen und Okklusionen der femoropoplitealen Arterien selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Frau Bianca Reinkensmeier hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: . Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U, Hosten N, Hamm B, Speck U, Ricke J. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. Circulation 2008;118(13):1358-65.

Frau Bianca Reinkensmeier war im Rahmen der FemPac-Studie maßgeblich beteiligt an der Betreuung der Studienpatienten. Im Besonderen gehörten zu ihren Aufgaben:

- Management des Studienkalenders
- Terminvereinbarung mit den Patienten
- Terminvereinbarung an den Modalitäten in der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum.
- Anamneseerhebungen
- Verwaltung und Erhebung der Quality of Life-Bögen
- Dokumentation und Assistenz bei der Erhebung der sekundären klinischen Endpunkte der Studie
- Assistenz bei klinischen Untersuchungen und bei Interventionen
- Kommunikation mit dem Studien-Monitoring

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Publikationsliste**

1. Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U, Hosten N, Hamm B, Speck U, Ricke J. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation* 2008;118(13):1358-65.

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix und Herrn Prof. Dr. med. B. Hamm für die Möglichkeit der Durchführung dieser Studie in der Klinik für Strahlenheilkunde des Campus Virchow Klinikums der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. U. Speck und Herrn Prof. Dr. med. J. Ricke danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten. Ferner gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. E. Lopez Hänninen und Dr. med. M. Werk für die Betreuung und Unterstützung bei der Arbeit sowie für die Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Durchsicht der Dissertation.

Ich danke weiterhin Prof. Dr. med. U. Dietz, Dr. med. H. F. Böttcher, Dr. med. A. Beck, R. Rühl, A. Miersch und R. Werwath für ihre Hilfe.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, Tom, Hagen, Dorena, Ilka und Annika, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ich danke Marco für den Stein des Anstoßes zur Vollendung dieser Dissertation.