



Technische Universität München

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Deutsches Herzzentrum München
der Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schunkert

**Vergleich der angiographischen Restenose nach Atherektomie
oder Stent-Implantation nach Aufdehnung mit oder ohne
Paclitaxel-beschichtetem Ballon in der Arteria femoralis
superficialis – Eine randomisierte und prospektive klinische
Studie**

Regina Veronika Hiendlmayer Cadilha

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München
der Technischen Universität München

**Vergleich der angiographischen Restenose nach Atherektomie
oder Stent-Implantation nach Aufdehnung mit oder ohne
Paclitaxel-beschichtetem Ballon in der Arteria femoralis
superficialis – Eine randomisierte und prospektive klinische
Studie**

Regina Veronika Hiendlmayer Cadilha

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors
der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/-r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Ilka V. Ott
2. Prof. Dr. Philipp Paprottka

Die Dissertation wurde am 02.03.2020 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.12.2020
angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

1.1	Zielsetzung und Hintergrund der Arbeit.....	1
1.2	Definition und Ätiologie der Atherosklerose.....	1
1.2.1	Entstehung.....	2
1.2.2	Folgekrankheiten.....	9
1.2.3	Risikofaktoren.....	10
1.3	Periphere arterielle Verschlusskrankheit.....	14
1.3.1	Symptome.....	14
1.3.2	Stadien.....	15
1.3.3	Diagnostik.....	15
1.3.4	Behandlungsmöglichkeiten.....	18
2	Fragestellung.....	25
3	Material und Methoden.....	26
3.1	Material.....	26
3.1.1	Studiendesign.....	26
3.1.2	Verfahren vor Aufnahme in die Studie.....	27
3.1.3	Randomisierung.....	27
3.1.4	Intervention.....	28
3.1.5	Peri- und postinterventionelle Therapie.....	28
3.1.6	Endpunkte.....	29
3.1.7	Follow-up-Protokoll.....	29
3.2	Statistik.....	31
3.2.1	Qualitätssicherheit und -kontrolle.....	32
4	Ergebnisse.....	33
4.1	Patientenkollektiv.....	33
4.2	Läsions- und Interventionscharakteristika.....	34
4.3	Ergebnisse nach 6 Monaten.....	36
4.4	Ergebnisse nach 24 Monaten.....	37

5	Diskussion.....	40
6	Zusammenfassung.....	44
7	Abkürzungsverzeichnis.....	46
8	Abbildungsverzeichnis.....	48
9	Tabellenverzeichnis.....	49
10	Publikation.....	50
11	Danksagung.....	51
12	Literaturverzeichnis.....	52

Einleitung

1.1 Zielsetzung und Hintergrund der Arbeit

Aktuell ist die Artherosklerose in der industrialisierten Welt die Krankheit, die unsere Gesundheit am meisten bedroht. Sie ist die Hauptursache für Tod und Lebensqualitätsverschlechterung.¹ Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) als Folge der Atherosklerose, ist weitverbreitet und die Suche nach einer erfolgreichen Therapie beschäftigt viele Forschungsgruppen. Aktuell leiden daran 4,3% der über 40-jährigen und bis zu 14,5% der über 70-jährigen Menschen in den Vereinigten Staaten von Amerika.² In Deutschland wurde in der *German epidemiological trial on Ankle Brachial Index* (getABI-Studie) eine Prävalenz von 18% bei den über 65-jährigen gefunden.³

Da die pAVK auch ein erhöhtes Risiko für andere Folgekrankheiten der Atherosklerose, wie den ischämischen Schlaganfall oder den Herzinfarkt mit sich bringt, ist es immens wichtig einen erfolgreichen Therapieansatz zu finden.⁴ Im Zentrum dieser Untersuchung steht deswegen der Vergleich von verschiedenen Revaskularisierungsmaßnahmen zur Wiedereröffnung der Arteria femoralis superficialis.

1.2 Definition und Ätiologie der Atherosklerose

Atherosklerose bezeichnet eine chronische Krankheit der Arterienwand, die zur Verengung der Gefäße führt und somit eine der führenden Ursachen für den Verlust produktiver Lebensjahre und einen frühzeitigen Tod darstellt.⁵

Seit über 500 Jahren ist die Atherosklerose bekannt, seit 150 Jahren wird sie als Pathologie anerkannt, doch ihre Entstehung ist noch immer nicht bis in alle Einzelheiten geklärt. In den letzten 25 Jahren wurden dennoch große Fortschritte in der Erforschung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit gemacht, durch das wachsende Feld der vaskulären Biologie.^{6, 7}

Die Erforschung lieferte viele überzeugende Hypothesen der Pathophysiologie der atherosklerotischen Läsionsbildung und der Entstehung von Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.⁵

1.2.1 Entstehung

Die Entstehung der Atherosklerose ist ein Prozess, der sich beim Menschen über mehrere Jahre oder sogar Jahrzehnte entwickelt. Dabei bildet sich ein Plaque in der Gefäßwand, der nicht kontinuierlich entsteht, sondern in verschiedenen Phasen mit unterschiedlich schnellem Wachstum.¹

Bei der Entstehung laufen viele interkorrelierende Prozesse ab. Dazu gehören Fettstoffwechselstörungen, Thrombozytenaktivierung, Thrombose, endotheliale Dysfunktion, Entzündungsprozesse, oxidativer Stress, glatte Muskelzellaktivierung, veränderter Matrixstoffwechsel, Umbau und genetische Faktoren.⁸

1.2.1.1 Endotheliale Dysfunktion

Das Endothel hat eine wichtige Aufgabe als Grenzschicht zwischen Blut und potenziell thrombogenem subendotheliale Gewebe. Es beteiligt sich an der Regulation des Gefäßwandtonus, des Wachstums, der Entzündung und der Thrombose.⁶ Diese Mechanismen werden durch autokrin oder parakrin abgesonderte Mediatoren wie Prostaglandin, Endothelin, Angiotensin II und das bedeutende Stickstoffmonoxid (NO) gesteuert, die damit für ein Gleichgewicht zwischen Vasokonstriktion und Dilatation, Hämostase und Antikoagulation und Entzündungsprozessen sorgen. Die endotheliale Dysfunktion ist eine der ersten Schritte zur Entstehung der Atherosklerose. Ausgelöst durch oxidativen Stress und angetrieben von oxidierten *low density lipoproteins* (LDL), führt sie zur vermehrten Ausbildung von Adhäsionsmolekülen für Monozyten, die dadurch in

die Arterienwand einwandern, sich in Makrophagen umwandeln und letztlich zu Schaumzellen werden, einer der Hauptbestandteile atherosklerotischer Läsionen.⁹

Das von der endothelialen NO-Synthase oder NOS III gebildete NO ist der wichtigste Vasodilatator und wird von Angiotensin II und Endothelin antagonisiert. NO agiert nicht nur als Vasodilatator, sondern es hat auch die Eigenschaft die Thrombozytenaktivierung, -adhäsion und -aggregation zu verhindern. Patienten mit einem Defizit an aktivem NO sind prädisponiert für die Entwicklung von Atherosklerose oder einer Thrombose.¹⁰ Bei einer Aktivierung von NOS III in gesunden Individuen zeigt sich eine Gefäßerweiterung in muskulären Leitungsgefäßen, sowie in Widerstandsarteriolen. Führt man jedoch dieselbe Stimulation bei Individuen mit Artherosklerose durch, kommt es zur abgeschwächten Dilatation in peripheren Gefäßen und zu paradoxen Konstriktionen in Herzkranzgefäßen. Das lässt auf eine verminderte Verfügbarkeit von NO schließen.^{6, 11, 12}

Zudem trägt die endotheliale Dysfunktion auch zur Verstärkung der Inflammation bei. Die Endothelzellen sind maßgeblich für die Adhäsion und die Diapedese der Leukozyten in die Arterienwand, durch die Stimulation mit Chemokinen und Zytokinen verantwortlich. NO kann diesen Mechanismen entgegenwirken und damit auch der Atherogenese.¹³ Im Gegensatz dazu führen verminderte NO-Spiegel zum Fortschreiten der Krankheit, durch vermehrte Muskelzellproliferation und Einwanderung, erhöhte Thrombozytenaktivierung, Thrombose und erleichterte Lipidveränderungen.¹⁴ Der antiinflammatorische Effekt von NO beruht auf der Herunterregulierung der exprimierten Leukozytenrezeptoren.

Die Produktion von NO in den Endothelzellen ist in Regionen mit einem laminaren geordneten Blutfluss gesteigert. Diese laminären Scherkräfte können ebenfalls zu einer verminderten Ausbildung der Leukozytenadhäsionsmoleküle führen. Damit lässt sich ansatzweise erklären, warum an bestimmten

Prädilektionsstellen mit gestörtem Blutfluss, wie zum Beispiel an Gefäßaufzweigungen, vermehrt Artherosklerose entsteht.¹

1.2.1.2 *Fatty streaks*

Als Ausgangspunkt der initialen Läsion werden Fettstreifen, die sogenannten *fatty streaks* vermutet. Man geht davon aus, dass der Lipoproteingehalt in bestimmten Regionen der Intima ansteigt. Durch Anheftung der Lipoproteine an Bestandteile der extrazellulären Matrix können die Partikel länger in der Gefäßwand verweilen und sich dort mit Glykosaminoglykanen verbinden, was die Entfernung aus der Intima erschwert. Im Extrazellularraum können die Lipoproteinartikel oxidativ verändert werden. Dass diese oxidierten Lipoproteine eine pathogene Rolle spielen, wurde in Untersuchungen belegt.¹⁵⁻¹⁷ Die Modifikation führt zur Ausbildung von Hydroperoxiden, Lysophospholipiden, Oxysterolen und zur Produktion von Aldehydabbauprodukten von Fettsäuren und Phospholipiden. Diese Oxidationsprodukte lassen sich in atherosklerotischen Plaques finden.¹

1.2.1.3 Entzündung

Des Weiteren werden in den entstehenden Atheromen auch mononukleäre Leukozyten, das heißt Monozyten und Lymphozyten, gefunden. Die Entzündung spielt eine zentrale Rolle in der Entstehung und der Ruptur der Plaques.¹⁸ Die veränderten Lipoproteinartikel können eine lokale Entzündungsreaktion hervorrufen, bei der durch die von ihnen hervorgerufene verstärkte Expression der Adhäsionsmoleküle und Rezeptoren auf der Endotheloberfläche die Monozyten im Bereich der beginnenden arteriellen Läsion einwandern können. Diese mechanische Verknüpfung zwischen der Akkumulation der Lipoproteine und der Rekrutierung von Leukozyten stellt ein entscheidendes Ereignis in der Ausbildung atherosklerotischer Läsionen dar.¹

Zusätzlich können die Lipoproteine auch die Freisetzung von Zytokinen wie Interleukin-1 β (IL-1 β) und den Tumor-Nekrose-faktor- α (TNF- α) aus der Gefäßwand verändern. Diese Zytokine können dann wiederum die Expression von Adhäsionsmolekülen fördern. Sobald die Leukozyten mit Adhäsionsrezeptoren in Kontakt kommen, penetrieren sie die Endothelschicht und breiten sich in der Intima aus. Diese Migration wird von chemotaktischen Zytokinen wie dem C-C Chemokin-Ligand 2 (CCL2) gesteuert, der von der Gefäßwand als Reaktion auf die veränderten Lipoproteine gebildet wird. So reichern sich T-Zellen und Makrophagen in der Arterienwand an.¹⁹

1.2.1.4 Schaumzellen

Die sogenannten Schaumzellen entstehen aus den Makrophagen, die über rezeptorvermittelte Endozytose Lipoproteinpartikel aufnehmen und somit ihr Zytoplasma mit Fetttropfen auffüllen. Bei den Rezeptoren handelt es sich wahrscheinlich um LDL-Rezeptoren, die bei bestimmten genetischen Alterationen, wie zum Beispiel der familiären homozygoten Hypercholesterinämie nicht ausgeprägt werden. Bei diesen Patienten zeigen sich andersartige arterielle Läsionen und Ansammlungen von fettbeladenen Makrophagen, sogenannte Xanthome. Bei einer Hypercholesterinämie führt das exogene Cholesterin dazu, dass die Expression des LDL-Rezeptors unterdrückt wird. Des Weiteren spielt die Interaktion von *Cluster of differentiation* 40 (CD40) Rezeptoren und Liganden eine große Rolle in der Atherombildung. Es wurde gezeigt, dass der CD40 Signalweg die Expression von proatherogenen Mediatoren begünstigen kann, sowie, dass die Behandlung mit CD40-Antikörpern das Fortschreiten der Atherosklerose bremsen kann.²⁰

1.2.1.5 Lipidabbau

Meistens sind die *fatty streaks* Vorläufer der atherosklerotischen Plaques, dennoch gibt es auch Mechanismen zum Wiederabbau der Lipidansammlungen. Manche fetthaltigen Makrophagen können aus der

Gefäßwand wieder zurück in die Blutbahn und somit den Lipidgehalt der Läsion senken. Sobald aber mehr Lipide in die Gefäßwand eindringen, als von Makrophagen oder durch andere Mechanismen wieder entfernt werden, sammeln sie sich an und verdichten sich bis zur Entstehung eines Atheroms.¹ Als weiterer Mechanismus zum Lipidabbau fungieren die *high density lipoproteins* (HDL). Da sie Cholesterin von der Zelle zur Leber bringen und es dort ausgeschieden werden kann, wirken sie antiatherogen. Durch spezielle Oberflächenmoleküle wie dem *ATP binding cassette* (ABC) Transporter wird das Cholesterin von der Zelle auf HDL-Partikel geladen und kann so zur Leber transportiert werden. Dort wird es von den Leberzellen zur Herstellung von Gallensäuren verstoffwechselt und somit letztendlich aus dem Körper eliminiert.¹

1.2.1.6 Muskelzellen

Neben den lipidbeladenen Makrophagen und den Lymphozyten finden sich glatte Muskelzellen als Hauptbestandteil stenotischer Läsionen. Sobald sie aktiviert werden durch Verletzung, Wachstumsfaktoren oder Zytokine, verändern sie ihre Morphologie und sprossen aus der Tunica media in die Intima ein. Dort akkumulieren sie und sezernieren Enzyme und Matrixproteine, die die eigentliche Masse der Läsion bilden.²¹ Diese These wird durch klinische Studien untermauert bei denen sich zeigte, dass Proliferationshemmer der glatten Muskelzellen wie Sirolimus oder Paclitaxel zu einem deutlichen Rückgang der In-Stent Restenose führen, sofern sie am Interventionsort durch medikamenten-beschichtete Stents freigesetzt werden.^{6, 22}

Über die Hälfte der Läsion besteht aus der extrazellulären Matrix, die vorrangig aus Glykosaminoglykanen, Proteoglykanen, Kollagen, Elastin, Thrombospondin, Laminin und Vitronektin gebildet wird.²³ Der transformierte Wachstumsfaktor β stimuliert die glatten Muskelzellen zur Kollagenproduktion.¹ Die Veränderung der zuerst einfachen Ansammlung von fetthaltigen Makrophagen zu einer bindegewebsreichen Läsion mit fibrösen glatten

Muskelzellen und einer reichhaltigen extrazellulären Matrix stellt eine entscheidende Umgestaltung dar.¹

1.2.1.7 Apoptose

Einige der glatten Muskelzellen in den tieferen Schichten produzieren das proapoptotische Protein BAX, das die Wahrscheinlichkeit für den programmierten Zelltod erhöht. Das Auftreten von abgestorbenen Zellen kennzeichnet die Umwandlung von den *fatty streaks* zu atherosklerotischen Plaques. So werden noch mehr Makrophagen angelockt und es kommt zur Entstehung von Mikrovesikeln, die mit den Überresten der abgestorbenen Muskelzellen gefüllt sind. Diese Vesikel können dann kalzifizieren, ähnlich wie bei der Knochenbildung.²⁴

1.2.1.8 *Remodeling*

Da die Arterie elastisch ist und ihre Form entsprechend der vorherrschenden Bedingungen verändern kann, kommt es bei der Bildung von Atherosklerose zu einem Umbau, dem sogenannten *Remodeling*. Dieser Vorgang ist von hoher Bedeutung, da er maßgeblich zur Durchgängigkeit des Gefäßes beiträgt. So wächst in der Anfangsphase die Läsion meist nach außen, ohne dabei das Lumen zu verkleinern. Erst ab einer Plaquegröße von über 40% der Gefäßgröße kommt es zur Lumeneinengung, da die Arterie sich nicht mehr weiter nach außen vergrößert.²⁵

1.2.1.9 *Vasa vasorum*

Die *Vasa vasorum* sind kleinste Arterien und Venen, die die äußeren Schichten der Arterienwand mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen und ebenfalls zur Atherosklerose beitragen. Wenn die atherosklerotischen Plaques wachsen, sprossen die *Vasa vasorum* aus der Adventitia durch die Media in die verdickte Intima ein und bilden dort ein mikrovaskuläres Netz, um die Plaque zu

versorgen. Diese neugebildeten Gefäße mit einer dünnen Wand sind anfällig für Rupturen und können so zu Hämorrhagien und Plaquerupturen führen. Da auch die Entzündungszellen durch diese Gefäße zum Entstehungsort gelangen, könnte man mit einem geeigneten Therapieansatz durch Hemmung der Neovaskularisation die Entzündungsreaktion und Rupturgefahr verringern.²⁶

1.2.1.10 Plaqueruptur

Die Läsionen kann man aufgrund ihrer unterschiedlichen Zusammensetzung in verschiedene Typen einteilen. Laut der *American Heart Association* kann man die Läsionen in Grad 0 bis 6 einteilen. Diese Einteilung geht von der normalen Gefäßwand über *fatty streaks*, Atheromen und Fibroatheromen bis zu komplizierten Läsionen. Die fortgeschrittenen Läsionen zeichnen sich durch die Umstrukturierung der Intima durch Lipideinlagerungen, die Deformation der Arterienwand und eventuell Fissuren, Hämatome und Thrombosen aus. Im Gegensatz zu den stummen Vorstufen, führen die fortgeschrittenen Läsionen zu klinischen Symptomen.

Die erste fortgeschrittene Läsion hat einen lipidreichen nekrotischen Kern, der von fibrösem Gewebe eingeschlossen wird, sie nennt sich Fibroatherom. Wenn die fibröse Kappe dünner wird, wird der Plaque instabil und die Gefahr der Ruptur erhöht sich.²⁷ Die meisten akuten Koronarsyndrome werden durch die Beschädigung der schützenden Plaquehülle durch Erosion oder Plaqueruptur ausgelöst.²⁸ Durch die Erosion des Endothels, eine offene Plaqueruptur oder -fissur kommen die Gerinnungsfaktoren im Blut mit dem Kollagen und dem hochthrombogenem Gewebefaktor, der von den Schaumzellen produziert wird in Kontakt. Dadurch kommt es zur Aktivierung der Gerinnung und somit zur Entstehung eines Thrombus.

Die normale Arterienwand verfügt über bestimmte Mechanismen zur Thrombolysen, wie zum Beispiel Plasminogenaktivatoren und die Stoffe Thrombomodulin, Heparansulfat, Proteoglykan, Prostazyklin und NO. Sind sie

jedoch mit der Größe des Thrombus überfordert, kann er sich weiter vergrößern und zum kompletten Gefäßverschluss führen. In den anderen Fällen wird er lysiert oder zu einem wandständigen Thrombus ohne Gefäßverschluss organisiert, wodurch aber wieder im Zuge des Heilungsprozesses eine fibroproliferative Antwort ausgelöst wird und eine hämodynamisch relevante Stenose entstehen kann. Auf diese Weise kann eine vulnerablere Plaque mit dünner Kappe in eine stabile fibröse Plaque mit festerer Hülle umgewandelt werden. Durch diesen Mechanismus kann es nach einer Angioplastie zu einer unerwünschten Stabilisierung der Plaques kommen.¹

1.2.2 Folgekrankheiten

In den Anfangsstadien bleibt die Atherosklerose meist asymptomatisch. Erst bei Stenosen, die das Gefäßlumen deutlich verengen, kann es zu Einschränkungen des Blutflusses kommen, die dann zur Minderdurchblutung der Endorgane führen. Je nachdem welches Gefäßbett von der Atherosklerose betroffen ist, kommt es zu unterschiedlichen Auswirkungen auf den Körper.

Am Herzen kommt es bei Gefäßeinengungen zu Angina pectoris, einem anfallsartig auftretenden thorakalen Schmerz, der durch eine akute Ischämie der Herzmuskulatur ausgelöst wird, oder zu einem Myokardinfarkt mit regionalem Untergang von Herzmuskelgewebe.

Bei Befall der hirnversorgenden Arterien treten eher komplette Verschlüsse durch Embolien als Minderdurchblutungen auf, weil die adäquate Gehirndurchblutung durch mehrere extrakranielle Gefäße gewährleistet wird und sich somit Einschränkungen leichter kompensieren lassen. Thrombotisches Material, das sich in den Karotiden bildet, löst und mit dem Blutstrom nach distal geschwemmt wird, führt zu transitorisch ischämischen Attacken und Schlaganfällen.⁶

Bei den viszerale Gefäßen kann es zu einer mesenterialen Ischämie kommen, sowie zu Funktionseinschränkung der Nieren bis hin zum Nierenversagen.

In der Peripherie lassen sich die Folgen der Atherosklerose wie die Claudicatio intermittens oder das Gangrän unter dem Begriff der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zusammenfassen, auf die später genauer eingegangen wird.

1.2.3 Risikofaktoren

Für die kardiovaskulären Erkrankungen gibt es eine Reihe an Risikofaktoren, die eine große Rolle in der Auslösung und der Progression der Atherosklerose spielen. Sie dienen zur Risikoeinschätzung und als Angriffspunkt multipler Therapieansätze.

Grob kann man sie in zwei Kategorien einteilen: Faktoren, die durch feststehende Veranlagungen nicht verändert werden können, wie Alter, Geschlecht und genetische Disposition und daneben Faktoren, die durch Änderung des Lebensstils oder pharmakologische Behandlungen modifizierbar sind.

1.2.3.1 Geschlecht und Familienanamnese

Bei Männern steigt das Risiko ab einem Alter von 45 Jahren, bei Frauen hingegen erst ab 55 Jahren. In Studien wurde herausgefunden, dass das männliche Geschlecht anfälliger für Atherosklerose ist. Der Gehalt an Calcium in den Koronararterien, der mit einem erhöhten Risiko für die koronare Herzkrankheit assoziiert ist, steigt stetig mit zunehmendem Alter und ist prinzipiell bei Männern höher als bei Frauen.²⁹ Prämenopausale Frauen haben ein niedrigeres kardiales Risiko als Männer, da bei ihnen erhöhte HDL-Spiegel gefäßprotektiv wirken.¹

Des Weiteren spielt auch die Familienanamnese eine bedeutende Rolle. Eine koronare Herzkrankheit bei einem männlichen Verwandten ersten Grades unter 55 oder einem weiblichen unter 65 Jahren stellt ein Risiko für frühzeitige Atherosklerose dar.^{30, 31}

1.2.3.2 Rauchen

Der gefährlichste Risikofaktor für die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist der Tabakkonsum. Bei Rauchern schreitet die Krankheit bis zu 5,6-mal schneller fort als bei Nichtrauchern.³² In der Reykjavik-Studie wurde herausgefunden, dass Rauchen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Claudicatio intermittens bis zu 10-mal erhöht.³³ Im Gegensatz dazu wirkt sich ein Rauchstopp positiv auf die Länge der Gehstrecke und den Knöchel-Arm-Index bei den Patienten aus.³⁴ Einer der für die Verschlechterungen verantwortlichen Mechanismen ist eine extreme Verminderung der endothelialen Vasodilatation durch Plasmanikotin.³⁵

1.2.3.3 Diabetes

Patienten mit Diabetes mellitus versterben meistens an Atherosklerose und ihren Folgen. Diese Patienten haben durch die Insulinresistenz ein verändertes Lipidprofil, das als diabetische Dyslipidämie bezeichnet wird. Dabei sind die LDL-Spiegel zwar im normalen Bereich, doch die Partikel sind kleiner und dichter und somit atherogener. Außerdem finden sich erhöhte Triglyzeride und erniedrigte HDL-Spiegel.¹ Bei männlichen Diabetikern mit Glucosurie kommt es 3,5-mal häufiger zur Claudicatio als bei nichterkrankten Männern. Bei Frauen erhöht sich im Vergleich zu Männern mit Glucosurie das Risiko sogar um 860%.^{6, 36} Diabetes verändert das klinische Fortschreiten der pAVK so drastisch, so dass er mit 45 bis 70% der häufigste Grund für atraumatische Amputationen in den USA ist.³⁷

1.2.3.4 Hypertension

Ein weiterer Risikofaktor ist der Bluthochdruck, der durch die steigende Wandspannung zu gestörten Reperaturmechanismen und Aneurysmenbildung führen kann.⁵ In den Vereinigten Staaten wurde in einer Studie der Zusammenhang zwischen der Abnahme der Prävalenz von Hypertension und dem Rückgang von arterieller Rekonstruktion und Amputation der unteren Extremität in einem Zeitraum von neun Jahren nachgewiesen.³⁸ Dennoch ist die Auswirkung des Bluthochdrucks auf die periphere Durchblutung nicht so gravierend wie auf das Schlaganfallrisiko.

1.2.3.5 Dyslipidämie

In der westlichen Population korrelieren niedrige LDL-Cholesterin- und hohe HDL-Cholesterin Spiegel mit einem niedrigen kardiovaskulären Risiko. Bei den HDL Werten gilt ein Wert unter 40 mg/dl für Männer (< 48 mg/dl für Frauen) als Risikofaktor. Für die protektive Wirkung erhöhter HDL- Werte gibt es keinen Nachweis. Für das LDL-Cholesterin, werden Werte von unter 100 mg/dl, je nach kardiovaskulärem Gesamtrisiko und Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren auch geringer angestrebt.³⁹ Erhöhte Gesamtcholesterinkonzentrationen, sowie erhöhte LDL-, Triglyzerid- und Lipoprotein A-Spiegel wirken sich negativ auf den Krankheitsverlauf aus. In der *Heart Protection Study* (HPS) führte die Einnahme von Simvastatin bei pAVK Patienten zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität und vaskulären und kardialen Ereignisrate, ohne Unterschied für verschiedene Cholesterinausgangswerten.⁴⁰

In der 4S-Studie (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) konnte Simvastatin im Vergleich zu einem Placebo die Inzidenz der Claudicatio intermittens bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Hypercholesterinämie um 38% senken.⁴¹

1.2.3.6 Homocystein

Ein weiterer Risikofaktor ist Homocystein, ein schwefelhaltiges Aminosäurederivat, das während des Methionin Metabolismus gebildet wird. Bei der seltenen angeborenen Homocysteinurie kommt es zu einer Fülle an lebensbedrohlichen Gefäßkomplikationen, die bereits in jungen Jahren auftreten. Durch die Einnahme von Folsäure oder Vitamin B₁₂ und B₆ lässt sich der Homocysteinspiegel verringern, jedoch ist noch unklar ob solch eine Therapie den Krankheitsverlauf effektiv verlangsamen kann.⁴²

1.2.3.7 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP), das zur Diagnose und Überwachung von Entzündung und Infektion genutzt wird, hat einen starken Einfluss auf die Entwicklung der pAVK. Es kann eine Vorhersage über die Entwicklung der Krankheit und deren Schwere gemacht werden. Hohe CRP-Werte verdreifachen das Risiko eine pAVK zu entwickeln und erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer Restenose nach Intervention.⁴³

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Risiko für Claudicatio intermittens mit dem Alter, dem männlichen Geschlecht, hohen Cholesterinwerten, der Anzahl der gerauchten Zigaretten, der Höhe des Blutdrucks und Begleiterkrankungen wie Diabetes und koronarer Herzerkrankung steigt.⁴⁴

Mehr als 95% der Patienten mit pAVK haben mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor, die meisten sogar mehrere. Dieses Wissen sollte dazu führen, dass Patienten mit pAVK und diejenigen mit einem erhöhten Risiko dafür einer radikalen Behandlungsstrategie der Risikofaktoren unterzogen werden.²

1.3 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist ein Krankheitsbild, das durch den eingeschränkten Blutfluss, in den die Extremitäten versorgenden Arterien entsteht. Bei den Betroffenen kommt es häufig zu Schmerzen in einer oder mehreren Muskelgruppen. Die Claudicatio intermittens beschreibt reproduzierbare Schmerzen einer Muskelgruppe bei Bewegung, die in Ruhe wieder abklingen. Diese Funktionsstörung resultiert aus einem Ungleichgewicht an Angebot und Nachfrage des Blutflusses, der die ablaufenden metabolischen Vorgänge nicht ausreichend versorgen kann.¹ Im Gegensatz zur kritischen Extremitätenischämie ist bei der Claudicatio die ausreichende Ruhedurchblutung noch gegeben. Obwohl viele Krankheiten zu einer Claudicatio führen können, ist bei der Mehrheit der Patienten eine pAVK die Ursache. Weitere Auslöser für Schmerzen in den Extremitäten können neurologischer, muskuloskeletaler oder venöser Herkunft sein.

1.3.1 Symptome

Die klinische Ausprägung äußert sich in einem Verlust der funktionellen Belastbarkeit und Minderung der Lebensqualität und kann bis zur einer Extremitätenamputation und dem Tod führen.⁴⁵ Bei vielen Patienten kommt es zu den typischen Symptomen der Beinischämie, doch häufig treten auch atypische Schmerzen auf. Bei Patienten, bei denen die Krankheit durch ein *Ankle-brachial-index* (ABI)-Screening entdeckt wurde bleibt sie vorerst oft asymptomatisch. Die Schwere der Symptome ist abhängig von dem Stenosegrad, der Belastung und der vorhandenen Umgehungskreisläufe. Unter den symptomatischen Patienten sind die atypischen Schmerzen sogar häufiger als die Claudicatio. Zu den atypischen Schmerzen zählen alle Schmerzen, die nicht wie die bei der Claudicatio intermittens belastungsabhängig durch Bewegung ausgelöst werden, den Patient zum Anhalten zwingen und rasch nach wenigen Minuten Ruhe wieder abklingen.⁴⁶ In den Richtlinien der American Heart Association wird die Häufigkeit der atypischen Schmerzen mit

40 bis 50% angegeben, die der klassischen Claudicatio mit 10 bis 35% und die der kritischen Extremitätenischämie um die ein bis zwei Prozent.⁴⁵

Je nachdem wo der arterielle Verschluss vorliegt, kommt es zu Schmerzen in der dazugehörigen Körperregion. Ist die Arteria femoralis superficialis betroffen, kommt es zu Schmerzen in den oberen zwei Dritteln der Wade. Im unteren Drittel gehen die Schmerzen hingegen auf eine Okklusion der Arterie poplitea zurück.

1.3.2 Stadien

Zur Einteilung der Krankheit in verschiedene Stadien gibt es zwei Systeme: Die Fontaine und die Rutherford Klassifikation. Beide stützen sich auf die Schwere der Symptome und das Vorhandensein von Anzeichen für eine schwere chronische Verschlusskrankheit, wie Ulzerationen und Gangrän. Siehe Tabelle 1, adaptiert von Dormandy *et al.*⁴⁷

Tabelle 1. pAVK Klassifikationen nach Fontaine und Rutherford

Fontaine		Rutherford		
Stadium	Klinik	Grad	Stadium	Klinik
I	Asymptomatische pAVK	0	0	Asymptomatische pAVK
IIa	Geringe Claudicatio (bei einer Gehstrecke > 200 Meter)		1	Geringe Claudicatio intermittens, Doppler > 50 mmHg
IIb	Mäßige bis schwere Claudicatio (bei Gehstrecke < 200 Meter)	I	2	Mäßige Claudicatio intermittens
III	Ischämische Ruheschmerzen		3	Schwere Claudicatio intermittens, Doppler < 50 mmHg
		II	4	Ischämische Ruheschmerzen
IV	Nekrose, Gangrän		5	Distale atrophische Läsionen mit akralem Gewebsuntergang
		III	6	Nach proximal reichende Läsion, (über das Niveau der Mittelfußknochen hinausgehend)

1.3.3 Diagnostik

Zur Diagnose der pAVK stehen einige moderne nicht-invasive vaskuläre Untersuchungen zur Verfügung, die ausreichend Informationen liefern, um

einen Therapieplan zu erstellen. Am Beginn der Diagnostik stehen die Anamnese und die körperliche Untersuchung, mit besonderem Augenmerk auf die vaskulären Auskultations- und Palpationspunkte. Dazu gehört die Blutdruckmessung an beiden Armen, die Palpation des Pulses im Seitenvergleich an allen tastbaren Stellen wie den Karotiden, der Aorta, radial, ulnar, femoral, popliteal und am Fuß, die Auskultation der Arterien und die genaue Betrachtung der Extremitäten auf Auffälligkeiten in Farbe, Temperatur und Hautveränderungen.⁴⁸

Bei pAVK Patienten sind die peripheren Pulse oft abgeschwächt oder gar nicht mehr tastbar.

Um die klinische Diagnose zu bestätigen und das Ausmaß der vaskulären Läsion zu bestimmen gibt es die nichtinvasiven vaskulären Techniken wie den Knöchel-Arm-Index, das Dopplerfrequenzspektrum und die duplexsonographische Untersuchung. Indikationen für diese Untersuchungen sind der Verdacht auf eine pAVK aufgrund von Symptomen wie zum Beispiel der Claudicatio, Zeichen einer Gewebischämie bei der Inspektion, Vorhandensein von Risikofaktoren wie Diabetes oder Tabakkonsum, anderen arteriellen Pathologien wie Traumen oder Embolien oder Kontrolle vor und nach einer vaskulären Intervention.⁴⁹

1.3.3.1 Knöchel-Arm-Index

Aus den arteriellen Verschlussdrücken der A. dorsalis pedis, der A. tibialis posterior und der A. brachialis wird der Knöchel-Arm-Index, engl. *Ankle brachial index* (ABI) berechnet. Dabei wird mit einer Dopplersonde distal der Blutdruckmanschette beim Ablassen des Druckes bestimmt ab wann wieder Blut fließt. Anschließend wird der höhere der beiden systolischen Unterschenkeldrücke durch den höheren der beiden systolischen Oberarmdrücke dividiert. Der daraus entstehende Wert gibt Auskunft über die Schwere der Gefäßkrankheit und sollte bei Gesunden zwischen 1,0 und 1,3

liegen. Normalerweise sind die Blutdrücke in der unteren Extremität etwas höher oder gleich hoch wie in den Armen, doch bei der pAVK sind sie durch die verengten Arterien vermindert. So entstehen ABI-Werte unter 0,9, die diagnostisch beweisend sind.^{50, 51} Werte zwischen 0,6 und 0,9 sind mit milder bis mäßiger Claudicatio intermittens assoziiert, Werte zwischen 0,4 und 0,6 mit schwerer Claudicatio. Bei Werten unter 0,4 sind häufig auch Ruheschmerzen und Gewebeschäden begleitend vorzufinden. Bei Patienten mit kalzifizierten Arterien, die sich nicht komprimieren lassen, wie zum Beispiel bei der Mediasklerose treten fälschlicherweise erhöhte Werte über 1,3 auf.⁴⁸ Der ABI kann zur Überwachung des Krankheitsfortschrittes, zur Einschätzung des Leistungsvermögens und als Vorhersagewert auf das kardiovaskuläre Risiko verwendet werden.⁵⁰

1.3.3.2 Duplexsonographie

Die Duplexsonographie dient als weitere wertvolle Untersuchung, weil dabei Informationen über die Arterienwanddicke, den Grad der Flussturbulenz, morphologische Gefäßcharakteristika und Veränderungen in der Blutflussgeschwindigkeit auf Läsionshöhe gewonnen werden können. Die Spezifität ist mit bis zu 98% sehr hoch, die Sensitivität um die Stenose einzuschätzen ist dagegen sehr unbeständig.⁵² Da diese Untersuchung im Vergleich zu den anderen relativ teuer ist, sollte sie den Patienten vorbehalten werden, bei denen man genau über Gefäßmorphologie und Flussverhältnisse Bescheid wissen muss. Bei der Vorbereitung einer geplanten Angioplastie oder chirurgischen Intervention, der Suche einer Restenose nach einer endovaskulären Intervention oder zur Überwachung nach Venentransplantaten ist die Untersuchung angemessen.⁵²

Weitere nichtinvasive Bildgebungen, wie Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) können zusätzlich oder anstatt der Duplexsonographie veranlasst werden.

Auch wenn die nicht-invasiven Techniken immer häufiger präoperativ verwendet werden, bleibt die intrarterielle Angiographie der Goldstandard. Die Vorteile der digitalen Subtraktionsangiographie liegen in der guten Dokumentation und der Option in der gleichen Sitzung zusätzlich zur Diagnostik bei Bedarf sofort interventionell einzugreifen. Nachteile des Verfahrens sind die Strahlenexposition für den Patienten und die Invasivität mit zusätzlicher Kontrastmittelgabe, die bis zum Nierenversagen führen kann.

1.3.4 Behandlungsmöglichkeiten

Da die pAVK mit einer hohen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht, wird viel Wert auf die Therapie gelegt, um die Symptome zu lindern und den Fortschritt der Krankheit aufzuhalten. Entsprechend der klinischen Stadien werden unterschiedliche Behandlungsziele angestrebt. Im Stadium II wird zur Verbesserung der Gehleistung, der Mobilität und der Lebensqualität behandelt. Im Stadium III und IV steht hingegen der Extremitätenerhalt, die Schmerzreduktion und der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund. Die Risikoreduktion vaskulärer Komplikationen ist in allen Stadien anzustreben.

1.3.4.1 Konservative Therapie

Die Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren ist ein Hauptbestandteil der konservativen Therapie. Dazu gehören die Nikotinkarenz, eine Gewichtsreduktion bei Übergewicht, die Behandlung der arteriellen Hypertonie, der Hypercholesterinämie und des Diabetes mellitus. Zur Verbesserung der Gehstrecke stehen im Moment verschiedene Behandlungsstrategien zur Verfügung: das Gehtraining, die pharmakologische Therapie und die interventionelle Therapie.

1.3.4.1.1 Gehtraining

Ein strukturiertes Gehtraining führt zu einer Abnahme der Claudicatio-schmerzen und einer bis zu 100% verlängerten schmerzfreien Gehstrecke und wird daher allen Patienten mit Claudicatio als Bestandteil der Basistherapie empfohlen.^{53 54} Dabei sollte das Training mindestens dreimal wöchentlich 30 bis 60 Minuten betragen und über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten gehen. Zudem zeigen strukturierte Trainingsprogramme unter Aufsicht und Anleitung eine deutlich bessere Wirksamkeit als nichtüberwachte Gehtrainings.⁵⁵ Die zugrunde liegenden Mechanismen sind eine verbesserte endotheliale Funktion, die metabolische Anpassung der Muskulatur und die Ökonomisierung des Gangbildes.⁵⁶

1.3.4.2 Medikamentöse Therapie

1.3.4.2.1 Thrombozytenfunktionshemmer

In der medikamentösen Therapie werden vor allem Medikamente zur Thrombozytenfunktionshemmung eingesetzt.

Da bei pAVK Patienten die Thrombozytenaktivierung gesteigert ist und dadurch ein erhöhtes Thromboserisiko besteht, ist eine antithrombozytäre Behandlung angezeigt, um auch die assoziierte kardio- und cerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren.⁵⁷ Sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen Patienten ist eine Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel empfohlen.⁵⁸ Clopidogrel ist ein Thrombozytenaggregationshemmer der die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung durch Inhibition der P2Y₁₂-Rezeptoren hemmt. In der CAPRIE-Studie wurde dessen Nutzen zur Reduktion von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und kardiovaskulären Todesursachen bewiesen. In einer Untergruppe von pAVK Patienten zeigte sich eine 24% Risikoreduktion im Vergleich zur Behandlung mit Acetylsalicylsäure (ASS). Eine Kombinationstherapie aus Clopidogrel und ASS zeigte keine signifikante Risikoreduktion.⁵⁹

Im klinischen Alltag werden die Patienten nach Intervention mit Ballonangioplastie und Stent-Anlage oft mit dieser Kombinationstherapie behandelt. Der Nutzen dieser Therapie ist jedoch noch nicht ausreichend durch Evidenzen belegt, diese Therapie kann daher laut aktuellen Leitlinien erwogen werden.⁶⁰

1.3.4.2.2 Vasoaktive und andere Substanzen

Vasoaktive Substanzen sollten nur dann eingesetzt werden, wenn ein Gehtraining nicht möglich ist, die Gehstrecke unter 200 Meter beträgt und die Lebensqualität des Patienten beträchtlich eingeschränkt ist. Zu den Medikamenten deren Nutzen für die Behandlung der Claudicatio wissenschaftlich belegt ist gehören Cilostazol und Naftidrofuryl.⁶¹

Cilostazol, ein Phosphodiesterasehemmer Typ 3 erhöht die intrazellulären cAMP-Konzentrationen und führt somit zu einer Vasodilatation und einer gehemmten Plättchenaggregation. Durch die Einnahme dieses Medikaments konnte eine statistisch signifikante Zunahme der maximalen Gehstrecke und eine Verbesserung der Lebensqualität dokumentiert werden.^{53, 62}

Ebenso zeigte sich diese Verbesserung bei Einnahme von Naftidrofuryl, ein 5-Hydroxytryptamin Typ 2 Antagonist, der zusätzlich den Zitratsäurezyklus und somit die Produktion von ATP ankurbelt.⁶³

Bei der Behandlung mit Statinen wurde neben dem bewiesenen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse, in mehreren Studien auch ein Einfluss auf die Claudicatio beschrieben. So kam es bei den Patienten zu einer Verlängerung der Gehstrecke und einer verbesserten körperlichen Aktivität. Daher sollten alle pAVK Patienten unabhängig der LDL-Werte Statine erhalten.^{60, 64}

Andere medikamentöse Substanzen, wie zum Beispiel Pentoxifyllin werden nicht empfohlen, da keine ausreichende Evidenz für deren Nutzen besteht.⁶⁵

1.3.4.3 Revaskularisationstherapie

Als symptomatische Behandlung der PAVK stehen verschiedene interventionelle Behandlungen zur Verfügung. Zur Auswahl stehen dabei perkutane Interventionen und Bypassoperationen.

Bei der perkutanen transluminalen Angioplastie kommt es nur in circa 5% der Fälle zu ernsthaften Komplikationen. Die Morbidität, Mortalität und Kosten der Behandlung sind niedrig und die postinterventionelle Erholung gestaltet sich schnell.⁶⁶ Dabei wird mit einem Katheter, der mittels Seldinger-Technik ins Gefäßsystem eingeführt und unter radiologischer Kontrolle platziert wird, das verengte Gefäß minimalinvasiv erweitert. Der Zugang des Katheters erfolgt meist über eine Punktion der Arteria femoralis in der Leiste und wird dann über eine Schleuse in das Gefäßsystem bis zur gewünschten Position vorgeschoben. Bei der Ballondilatation wird ein am Gefäßkatheter angebrachter Ballon unter Röntgenkontrolle bis zur verengten Stelle vorgeschoben und dort langsam und mit großem Druck entfaltet, so dass die Engstelle beseitigt wird. Die Ballons können Medikamente freisetzen oder mit Medikamenten beschichtet sein. Das Medikament befindet sich auf der Ballonoberfläche und wird bei der Aufdehnung an der Engstelle auf die Gefäßwand appliziert. Oft wird das Zytostatikum Paclitaxel verwendet, das einer Überwucherung der behandelten Stelle entgegenwirken soll.

Bei der Stent-Therapie wird ein Drahtgeflecht eingebracht, das das Gefäß von innen schient und offenhält. Der Aufbau und das Material des Stents spielen eine wichtige Rolle für die Durchgängigkeitsrate nach einer Intervention. In Studien wurden rostsichere Stahlstents mit Nitinolstents verglichen und es zeigte sich eine niedrigere Restenoserate bei der Behandlung mit Nitinolstents.⁶⁷

Als weitere interventionelle Methode ist die Atherektomie zu nennen. Mit einem speziellen Atherektomiekatheter, der ebenso mittels Seldinger-Technik in das Gefäßsystem eingebracht wird, wird das Verschlussmaterial mechanisch abgetragen und anschließend entweder über den Katheter sofort abgesaugt oder durch einen Filter im distalen Blutstrom aufgefangen.

Die chirurgische Alternative besteht in der Anlage eines Umgehungsgefäßes, des Bypasses. Dazu sollte möglichst eine körpereigene Vene, wie zum Beispiel die Vena saphena magna verwendet werden. Die Gefäßprothese wird durch eine Naht an die Blutgefäße angeschlossen, so dass das Flusshindernis überbrückt wird.

Bei der Indikationsstellung zu einer perkutanen oder chirurgischen Revaskularisation, gilt es folgende Punkte zu beachten⁶⁸: Sowohl die pharmakologische Therapie als auch das Gehtraining zeigen bei dem Patienten keine Wirkung; Der Patient ist durch die Claudicatio stark im täglichen Leben und Arbeit eingeschränkt; Der Patient ist nicht durch andere Krankheiten wie Angina pectoris, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD*), Herzinsuffizienz oder orthopädischen Problemen daran gehindert von einer Verbesserung der Claudicatio zu profitieren; Die Lokalisation und Morphologie der Läsion erlaubt einen risikoarmen Eingriff mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auf sofortigen und langfristigen Erfolg; Die Prognose des Patienten; Der individuelle Therapiewunsch des Patienten.

Prinzipiell muss die Behandlungsstrategie je nach klinischem Stadium ausgewählt werden. So entscheidet zum Beispiel für das Vorgehen bei Claudicatio intermittens hauptsächlich die Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen. Invasive Maßnahmen sind zum Beispiel nicht empfohlen, wenn es einzig und allein darum geht der Entwicklung einer kritischen Extremitätenischämie bei vorhandener pAVK vorzubeugen.⁶⁰

Bei Läsionen die als hämodynamisch signifikant erachtet werden, mit hoher Wahrscheinlichkeit den distalen Fluss behindern und eine geeignete Lokalisation und Morphologie haben und zudem entsprechende Beschwerden beim Patienten vorliegen, sollte bei Claudicatio eine endovaskuläre Therapie erwogen werden.

Operative Revaskularisationen sollten den Patienten angeboten werden, die nicht genügend Nutzen aus einer endovaskulären Intervention ziehen würden, deren Anatomie der Arterien günstig für ein beständiges Ergebnis durch eine Operation ist und die ein akzeptables Risikoprofil für perioperative Risiken haben.

Bei Patienten mit einer Ischämie, die die Extremitäten bedroht, ist die Notwendigkeit einzugreifen erhöht. Zu den Warnsignalen gehören Ruheschmerzen, Ulzerationen und Gangrän. Das Ziel der Revaskularisation besteht in diesem Fall den Blutfluss zum Fuß durch zumindest eine offene Arterie sicherzustellen, um so Schmerzen zu lindern, die Wundheilung zu fördern und die Extremität zu erhalten. Daher soll schnellstmöglich eine interdisziplinäre Entscheidung zur Revaskularisation getroffen werden. Auch hier muss in jedem Fall individuell je nach anatomischen Gegebenheiten, Komorbiditäten und Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen operativen und endovaskulären Verfahren entschieden werden.⁶⁰

In letzter Zeit hat die Anzahl der durchgeführten perkutanen Eingriffe stark zugenommen durch die Verbesserungen von Kathetern, Führungsdrähten, Ballondesign und Fortschritten in der Stent-Entwicklung. Unterstützt wurde dieser Trend durch Studien, in denen die Ergebnisse bezüglich amputationsfreiem Überleben nach *Bypass-OP* oder *Angioplastie* vergleichbar waren.^{69, 70}

Eine Hilfestellung zur Entscheidungsfindung zwischen endovaskulärer oder chirurgischer Intervention bietet die Klassifikation nach *Trans-atlantic inter*

society consensus document on management of peripheral arterial disease (TASC II). Sie beschreibt den Komplexitätsgrad arteriosklerotischer Läsionen. Anhand dieser Klassifikation lassen sich arterielle Läsionen nach ihrer erfolgreichen Behandlung durch endovaskuläre oder chirurgische Intervention in Typ A bis D einteilen. Demnach sind Typ A Läsionen charakterisiert durch kurze Stenosen oder Okklusionen die endovaskulär behandelt werden sollten und dadurch zu exzellenten Ergebnissen führen. Bei Typ B und Typ C müssen die Komorbiditäten des Patienten, der Patientenwunsch und die lokalen Langzeiterfolgsraten mit in die Entscheidungsfindung einbezogen werden; je nachdem wäre für Typ B Läsionen prinzipiell eher eine endovaskuläre Therapie anzustreben, für Typ C eher eine chirurgische. Typ D Läsionen beschreiben diffuse, chronische Okklusionen, bei denen eine endovaskuläre Therapie aufgrund unzureichender Ergebnisse nicht in Frage kommt.⁶¹

2 Fragestellung

In der ISAR-STATH Studie wurden drei endovaskuläre Behandlungsmethoden bei Patienten mit Claudicatio intermittens und über 70% Stenose der Arteria femoralis superficialis (AFS) miteinander verglichen, um die Methode mit der geringsten Restenoserate nach sechs Monaten zu finden. Bei den Methoden handelte es sich um die exzidierende Atherektomie, die Stent-Implantation nach konventioneller PTA und die Stent-Implantation nach Ballondilatation mit einem Paclitaxel beschichteten Ballon.

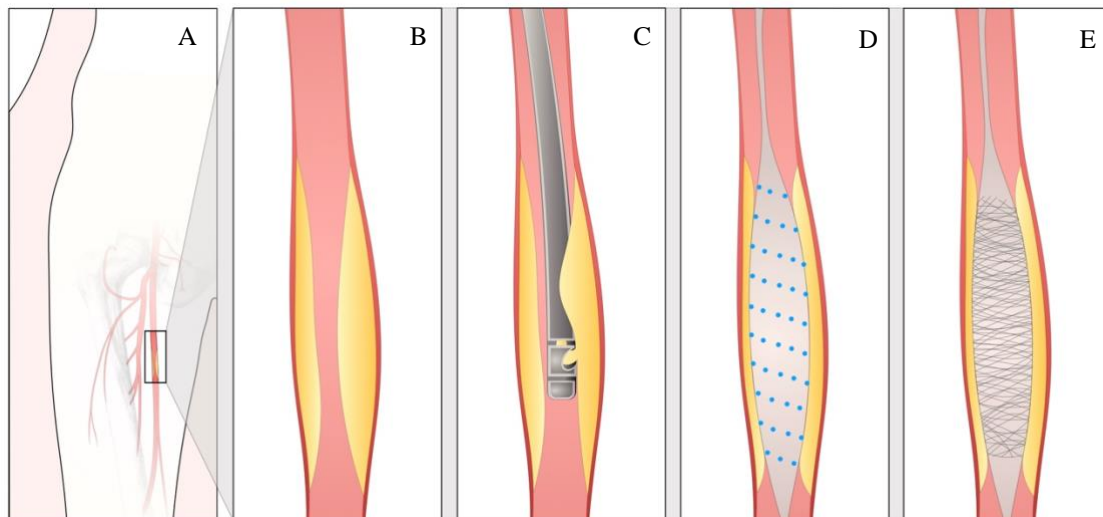


Abbildung 1. Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten für Stenosen im Bereich der Arteria femoralis superficialis.

Bildet sich eine atherosklerotische Plaque in der Arteria femoralis superficialis (A, B) und verursacht durch die Minderdurchblutung der Extremität Symptome, ist es unumgänglich zu handeln. Die Behandlungsmöglichkeiten sind minimalinvasiv und umfassen verschiedene Techniken. Diese Studie zielt darauf ab die Atherektomie (C) mit *Stenting* nach PEB (D und E) und *Stenting* nach konventioneller Angioplastie zu vergleichen (E). (eigene Darstellung)

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Studiendesign

Im Rahmen einer randomisierten, aktiv kontrollierten Studie wurden insgesamt 155 Patienten des Deutschen Herzzentrums Münchens und des Klinikums Rechts der Isar untersucht, bei denen im Zeitraum von Juli 2009 bis November 2013 eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit interventionell behandelt wurde.

Das Studienprotokoll ISAR-STATH (*Intravascular Stenting and Angiographic Results: A randomized trial comparing paclitaxel-eluting balloon angioplasty plus stenting versus standard balloon angioplasty plus stenting versus directional atherectomy for symptomatic femoral artery disease*) wurde von der institutseigenen Ethikkommission genehmigt und gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle eingeschlossenen Patienten unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie.

Das Studienkollektiv bestand ausschließlich aus Patienten, die eine neu aufgetretene symptomatische Stenose der Arteria femoralis superficialis $\geq 70\%$ (Stadium 2 bis 6 nach Rutherford) oder einen Verschluss der AFS aufwiesen.

Die Ausschlusskriterien waren: eine akute Ischämie, eine akute Thrombose der AFS, oder beide; eine unbehandelte ipsilaterale Stenose der Iliakalarterie $\geq 70\%$; kein vorhandener Gefäßabfluss; eine popliteale Stenose $\geq 70\%$; eine vorausgegangene Stent-Implantation in die AFS; eine schwere Niereninsuffizienz (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/m²); Malignome oder andere Komorbiditäten, wie zum Beispiel schwere Leber-, Nieren- und Pankreaserkrankung mit einer Lebenserwartung unter 12 Monaten oder Begleiterkrankungen, die zu einer Nichteinhaltung des Protokolls führen konnten; eine Schwangerschaft; die vorangegangene Teilnahme an dieser

Studie und die Unfähigkeit des Patienten das gesamte Studienprotokoll zu erfüllen.

3.1.2 Verfahren vor Aufnahme in die Studie

Vor der Randomisierung wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Erhebung einer zielgerichteten Anamnese inklusive Stadium nach Rutherford und körperlicher Untersuchung inklusive Messung des Blutdrucks, Puls, Gewicht und der Größe des Patienten; Einstufung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität mit standardisierten Fragebögen zur Evaluation der Einschränkung der Gehfähigkeit; Messung der Ruhe-ABIs, der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke (Laufbandtest bei 3 km/h und 12% Steigung); Farbkodierte Duplexsonographie der Läsion mit Messung des Stenosegrades; Erhebung der Laborwerte: Leukozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl, Serumkreatinin, aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und *International normalized ratio* (INR).

3.1.3 Randomisierung

Patienten, die alle Einschlusskriterien und keine der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden nach einem 1:1:1 Verhältnis für die drei Behandlungsmethoden randomisiert. Die Zuweisung zu einer Behandlung erfolgte mittels einer computergenerierten Sequenz und wurde in einem versiegelten blickdichten Umschlag übermittelt. Die Randomisierung erfolgte nachdem die Zielläsion mit dem Führungsdraht erreicht wurde. Der Beginn wurde definiert als Zeitpunkt der Randomisierung. Von da an galten die Patienten als Studienteilnehmer und als geeignet für die abschließende *Intention-to-treat*-Analyse.

3.1.4 Intervention

Nachdem der Führungsdraht bis zur Läsion vorgeschoben wurde, wurde bei Patienten, die der Behandlung mit Stent-Implantation mit oder ohne *Paclitaxel eluting balloon* (PEB) zugeordnet wurden, das Gefäß mit einem Standardballon prädilatiert. In der Behandlungsgruppe der Stent-Implantation nach PEB, wurde vor der Stent-Implantation mit einem PEB (In.PACT Admiral, Medtronic, Santa Rosa, California) für zwei Minuten dilatiert.

In beiden Gruppen der Stent-Implantation wurden Nitinol (Nickel-Titanium) Stents (Smart Stent, Cordis, Johnson & Johnson) verwendet, die durch eine PTA mit konventionellem Ballon entfaltet wurden. Der Stent ragte proximal und distal jeweils 5mm über die Läsion hinaus. Falls ein Stent nicht ausreichte, wurde ein weiterer Stent eingesetzt.

Zur Durchführung der Atherektomie wurde nach dem Durchgang mit dem Draht, ein Spider Filter (SPIDER Embolic Protection EV3 Inc Fox Hollow Technologies Redwood City CA) bis zur Arteria poplitea vorgeschoben, um das fortgeschwemmte Material aufzufangen, das mit einem SilverHawk Gerät (Covidien, Plymouth, USA) entfernt wurde. Wenn die Angiographie nach dem Eingriff eine Reststenose von mehr als 50% oder eine flussbegrenzende Dissektionen zeigte, wurde eine erneute konventionelle Ballondilatation für eine Minute durchgeführt. Falls das keinen Erfolg brachte, wurde ein Nitinolstent implantiert (sogenanntes *bailout stenting*). Eine verbliebene Stenose kleiner 30% wurde als technischer Erfolg definiert.

3.1.5 Peri- und postinterventionelle Therapie

Unmittelbar nach der Entscheidung für eine Intervention erhielten die Patienten 500 mg Aspirin intravenös, wenn sie es noch nicht in den vorangegangenen 12 Stunden erhielten und 5000 IE Heparin intraarteriell. Andere Medikamente wie Beta-Blocker, wurden nach dem Ermessen des behandelnden Arztes gegeben. Nach der Intervention bekamen alle Patienten

dauerhaft 100 mg Aspirin pro Tag und Clopidogrel 75 mg pro Tag für mindestens sechs Monate.

3.1.6 Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde der Stenosedurchmesser, der mit Hilfe einer Angiographie nach sechs Monaten ausgemessen wurde festgelegt.

Die sekundären Endpunkte waren: Die Häufigkeit einer Restenose (definiert als > 50% Stenose, gemessen mittels Angiographie) nach sechs Monaten; die Rekanalisation der Zielläsion und des Zielgefäßes nach 24 Monaten; die Zeit bis zur Entstehung und die Häufigkeit eines peripher vaskulären Ereignisses (Häufigkeit von Amputation, Rekanalisation und Bypassoperation) nach 24 Monaten und die Gesamtsterblichkeit nach 24 Monaten.

3.1.7 Follow-up-Protokoll

3.1.7.1 Laborwerte

Zur Bestimmung von Routineparametern, Blutvorläuferzellen und Biomarkern wurde vor der Therapie, nach 12 bis 24 Stunden und sechs Monate nach der Randomisierung Blut entnommen.

3.1.7.2 Klinisches Monitoring

Der Zustand der Patienten wurde zu mehreren Zeitpunkten beurteilt. Während des Krankenhausaufenthaltes wurden die Patienten täglich klinisch überwacht, nach drei Monaten wurden sie ambulant untersucht, nach sechs Monaten wurde im Rahmen einer erneuten Hospitalisierung eine Angiographie durchgeführt und nach 24 Monaten sollten sie sich noch einmal in der Ambulanz vorstellen. Während der gesamten Studienzeit wurde beobachtet, ob es bei den Patienten zu einem Myokardinfarkt, Schlaganfall, dem Tod oder

anderen größeren peripheren Ereignissen wie PTA, Bypassoperation oder Amputation kam. Die letzteren wurden unter der Abkürzung MAPE für *major adverse peripheral events* zusammengefasst. Diese Ereignisse wurden durch den Untersucher vor Ort beurteilt und in einer elektronischen Krankenakte gespeichert. Jedes Ereignis wurde überwacht bis es erklärt und angemessen therapiert wurde. Dazu wurde ein Formular ausgefüllt und innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden des Ereignisses zum Koordinationszentrum geschickt. Zusammen mit Informationen über Ultraschall und Angiographie, ABIs, Laboruntersuchungen und die Krankenakten des Patienten wurde das Formular auch an das ISAResearch Center geschickt.

3.1.7.3 Angiographie

Bei allen Patienten wurde routinemässig eine Angiographie zum Zeitpunkt der Randomisierung und nach sechs Monaten gemacht.

Diese beiden Angiogramme wurden in gleicher Projektion aufgenommen und an das *Imaging Core Laboratory* geschickt, um quantitativ ausgemessen zu werden. Die Zielläsion wurde anhand von Knochenstrukturen und Gefäßanatomie erkannt. Die Auswertung erfolgte nach den *Quantitative vascular analysis* (QVA) *Core laboratory* Richtlinien. Ausgemessen wurden jeweils in Millimeter die Läsionslänge, der Referenzdiameter des Gefäßes (RVD = *reference vessel diameter*), der minimale Lumendiameter (MLD = *minimal lumen diameter*) vor und nach Intervention und der Stenosendurchmesser in Prozent (DS = *diameter stenosis*). Der RVD als Ausgangswert entspricht dem Gefäßdurchmesser im gesunden Bereich. Hierzu wurde der Gefäßdurchmesser proximal und distal der Stenose, im nichtstenosierten Bereich gemessen und daraus der Mittelwert bestimmt. Mittels RVD und dem MLD vor Intervention, der an der engsten Stelle der Stenose gemessen wurde, konnte der Stenosendurchmesser vor Intervention in Prozent ausgerechnet werden.

$$DS = \left(1 - \frac{MLD}{RVD}\right) * 100\%$$

Postinterventionell wurde erneut der MLD an der engsten Stelle gemessen und in Relation zum RVD der verbliebene Stenosedurchmesser berechnet.

3.1.7.4 Duplexultraschall

Mit einer Farbduplexsonographie wurde die maximale Spitzengeschwindigkeit (*peak systolic velocity*, PSV) prästenotisch, das heißt 2 cm proximal der Läsion, intrastenotisch und bis zu 4 cm distal der Läsion poststenotisch gemessen. Aus dem Verhältnis der maximalen intrastenotischen PSV und der maximalen prästenotischen PSV wurde anhand einer Nachschlagtabelle der Grad der Stenose in Prozent ermittelt.⁷¹ Alle Ultraschallaufzeichnungen wurden von einem unabhängigen *imaging core laboratory* ausgewertet.

3.1.7.5 Studienabbruch

Alle eingeschlossenen Patienten wurden 24 Monate beobachtet. Falls ein Patient abbrechen wollte, konnte er dies jederzeit tun und seine Daten wurden nur bis zum Zeitpunkt des Rückzugs verwendet.

3.2 Statistik

Die Berechnung des Probenumfangs beruht auf folgenden Annahmen bezüglich des primären Endpunktes. Ein Stenosedurchmesser von 36% nach konventioneller PTA und Stent-Implantation, 28% nach Atherektomie und 20% nach Stent-Implantation nach PEB, mit einer Standardabweichung von ± 20 bei allen Gruppen. Es wurde eine Teststärke von 80% angenommen, bei einem zweiseitigen Alphalevel von 0,017. Daraus ergab sich eine Anzahl von 43 Patienten, die für jede Gruppe benötigt wurden. Um potenziell fehlende

Angiographien oder Teilnehmerrücktritte zu kompensieren wurde eine Studienteilnehmeranzahl von 150 angestrebt. Kontinuierliche Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Kategoriale Daten werden als Anzahl oder Proportionen (in %) angegeben. Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem *Kolmogorov-Smirnov*-Anpassungstest überprüft. Die Unterschiede der Patientenmerkmale zwischen den einzelnen Gruppen wurden mit dem t-Test oder dem *Wilcoxon-Mann-Whitney-Test* (für kontinuierliche Daten) und mit dem *Chi-Quadrat* oder dem exakten *Fisher-Test* (für kategoriale Variablen) auf Signifikanz überprüft. Die Überlebensrate ohne kardiovaskuläre Ereignisse wurde nach *Kaplan-Meier* geschätzt. MAPE werden nach Kaplan-Meier Schätzung gezeigt und Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mit eindimensionalen Regressionsmodellen nach Cox berechnet. Als Nachweis für statistische Signifikanz wurde ein zweiseitiger p-Wert von weniger als 0,05 erachtet. Für die statistische Auswertung wurde die Software IBM SPSS Version 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) benutzt.

3.2.1 Qualitätssicherheit und -kontrolle

Der Sponsor sorgte für die Qualitätssicherung mithilfe von schriftlichen *standard operating procedures* (SOP) um sicherzugehen, dass die Studie gemäß diesem Protokoll ausgeführt wurde. Die Daten wurden gemäß dem Protokoll, den Gute Klinische Praxis (GCP, *good clinical practice*) -Regeln und den geeigneten Regulierungsaufgaben erhoben und dokumentiert. Jede Phase der Studie wurde einer Qualitätskontrolle unterzogen, um sicher zu gehen, dass alle Daten zuverlässig und regelrecht verarbeitet wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden, zwischen Juli 2009 und November 2013, 155 Patienten mit neu aufgetretener Stenose der Arteria femoralis superficialis am Deutschen Herzzentrum München und dem Klinikum Rechts der Isar in die Studie eingeschlossen. Von den 155 Patienten wurden 31% (n = 48) der Gruppe Stent-Implantation nach Ballondilatation mit PEB, 33% (n = 52) der Gruppe Stent-Implantation nach unbeschichteter Ballondilatation und 35% (n = 55) der Gruppe Artherektomie zugeteilt (Abbildung 2).

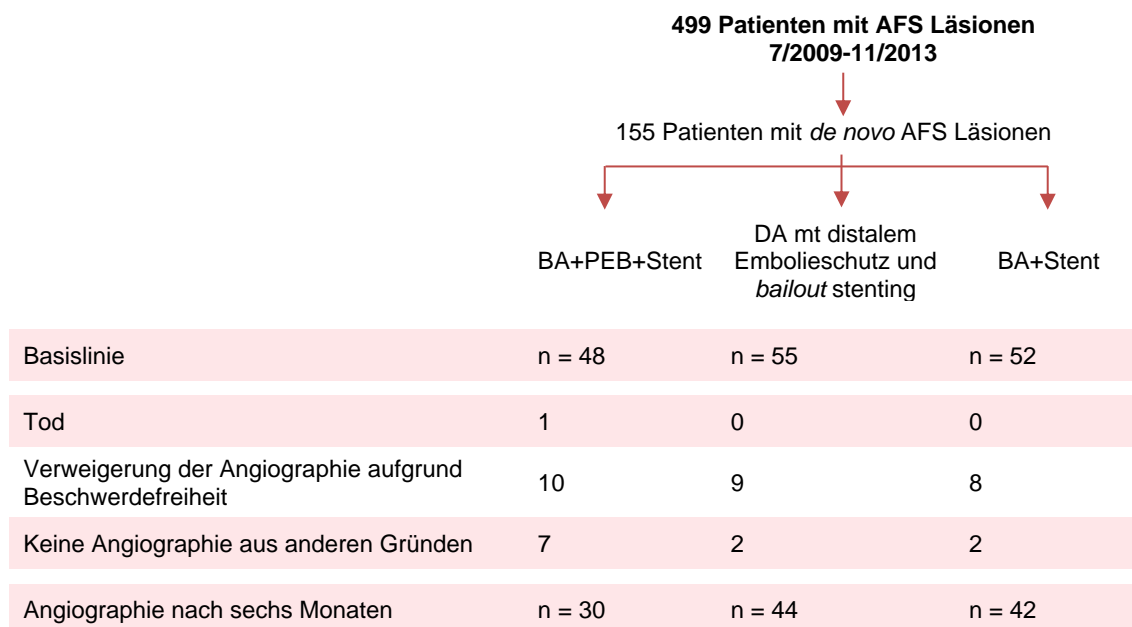


Abbildung 2. Patientenflussdiagramm.

Zuteilung der Patienten zu den verschiedenen Gruppen, Anzahl der Todesfälle und Anzahl der Patienten, die sich einer Angiographie nach sechs Monaten unterzogen.

BA *balloon angioplasty*; DA *directional atherectomy*; PEB *paclitaxel-eluting balloon*; und AFS Arteria femoralis superficialis.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 69 Jahre. 28% der Teilnehmer waren Frauen, bei 80% der Patienten bestand eine arterielle Hypertonie, bei 27% ein Diabetes, bei 90% eine Dyslipidämie und 65% waren Raucher.

Die Patienten der verschiedenen Gruppen unterschieden sich in den Basischarakteristika Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie,

Diabetes, Nikotinabusus, BMI, Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR, ABI und Rutherfordstadium nicht signifikant. Mit einem Anteil von 69% Patienten mit koronarer Herzerkrankung in der Gruppe der Atherektomie, im Vergleich zu 52% in der PEB+Stent und 46% in der BA+Stent Gruppe bestand diesbezüglich ein signifikanter Unterschied ($p=0,05$) (Tabelle 2).

Tabelle 2. Patientenmerkmale

Kenngroße	PEB + Stent (n = 48)	BA + Stent (n = 52)	DA (n = 55)	P value
Alter in Jahren	69,7 ± 9,4	69,2 ± 8	68,8 ± 10	0,92
Frauen	15 (31)	15 (29)	14 (25)	0,81
Arterielle Hypertonie	40 (83)	40 (77)	44 (80)	0,73
Dyslipidämie	45 (94)	45 (87)	50 (93)	0,40
Diabetes	10 (21)	15 (29)	16 (29)	0,57
Nikotinabusus	36 (75)	34 (65)	31 (56)	0,14
Koronare Herzerkrankung	25 (52)	24 (46)	38 (69)	0,05
BMI (kg/m ²)	25,8 ± 4,7	27,4 ± 6	26,8 ± 4,0	0,21
eGFR (ml/min/1,73m ²)	79 ± 24	74 ± 29	74 ± 23	0,40
Ankle brachial Index	0,7 ± 0,3	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,4	0,15
Rutherford Stadium	2	7 (15)	4 (7)	5 (9)
	3	38 (79)	44 (85)	48 (87)
	4	1 (2)	3 (6)	2 (4)
	5	2 (4)	1 (2)	0
	6	0	0	0

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) oder Anzahl der Patienten n (%) dargestellt. Abkürzungen: PEB *Paclitaxel-eluting balloon*; DA *directional atherectomy*; BMI *body mass index*; eGFR *estimated glomerular filtration rate*.

4.2 Läsions- und Interventionscharakteristika

Die durchschnittliche Läsionslänge betrug 66 mm und in den einzelnen Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Länge. 8% der Läsionen waren Einzelläsionen, 36% multiple Läsionen und 56% Verschlüsse, die meisten Läsionen waren mittelgradig kalzifiziert. Hinsichtlich der verschiedenen Läsionstypen gab es bis auf einen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl von Verschlüssen in der Gruppe DA (24%, n = 44) verglichen mit der Gruppe BA+Stent (35%, n = 67) ($p < 0,017$) sonst keine

signifikanten Unterschiede. Bei 62 % der Patienten mit einem Verschluss war keine intraluminale Passage möglich. Zwischen den Ausgangswerten *reference vessel diameter* (RVD) in den drei Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied. Der *minimal lumen diameter* (MLD) und somit auch der *diameter stenosis* (DS) vor Intervention war zwischen der Gruppe PEB+Stent mit $0,2 \pm 0,5$ mm MLD beziehungsweise $95 \pm 8\%$ DS und der Gruppe DA mit $0,7 \pm 1$ mm beziehungsweise $86,3 \pm 21,6\%$ signifikant unterschiedlich. Die Parameter MLD und DS nach Intervention unterschieden sich nicht signifikant. Die Anzahl der eingesetzten Stents war in den beiden Gruppen Stent nach PEB Angioplastie und Stent nach konventioneller Angioplastie ($1,3 \pm 0,8$ versus $1,4 \pm 0,6$, $p = 0,43$) vergleichbar. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Stentdurchmessers, der maximalen Ballongröße nach Dilatation und der Rate an Perforationen, Thrombusaspirationen, technischer Erfolg und Verfahrenserfolg. (Siehe Tabelle 3).

Bei 14 Patienten in der Atherektomiegruppe musste aufgrund von einer flusslimitierenden Dissektion ein Stent eingesetzt werden, bei einem Patienten wurde nach Perforation ein gecoverter Stent eingesetzt und eine Perforation wurde mittels verlängerter Ballondilatation und Protaminapplikation behandelt. Bei einem der Patienten der Atherektomiegruppe, bei dem aufgrund einer flusslimitierenden Dissektion ein Stent eingesetzt werden musste, entstand ein Thrombus, der erfolgreich mittels Thrombusaspiration entfernt werden konnte. (Siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ausgangsläsion und interventionelle Charakteristika

	PEB + Stent (n = 48)	BA + Stent (n = 52)	DA (n = 55)
Läsionslänge (mm)	68 ± 44	74 ± 56	56 ± 37
Läsionstyp n (%)	Einfach	2 (4)	4 (8)
	Multipel	18 (38)	13 (25)
	Verschluss	28 (58)	35 (67)
RVD Ausgangswert (mm)	5,0 ± 1,0	5,0 ± 0,9	5,2 ± 1,2
MLD Ausgangswert (mm)	0,2 ± 0,5*	0,3 ± 0,7	0,7 ± 1
DS Ausgangswert (%)	95,1 ± 8,02*	92,5 ± 17,5	86,3 ± 21,6
MLD nach Intervention (mm)	4,6 ± 0,9	4,7 ± 0,7	4,8 ± 0,7
DS nach Intervention (%)	19,0 ± 10	20,0 ± 9	20 ± 10
Kalzifizierung, n (%)	Keine	5 (10)	8 (15)
	Mäßig	29 (60)	35 (67)
	Schwer	14 (29)	9 (17)
<i>Bailout Stenting</i> , n (%)			15 (27)
Beschichteter Stent, n (%)	0	0	1 (2)
Nitinolstent, n (%)	48 (100)	52 (100)	14 (25)
Stentdurchmesser (mm)	6,9 ± 0,6	7,1 ± 0,6	6,9 ± 0,6
Anzahl der Stents	1,3 ± 0,8	1,4 ± 0,6	0,3 ± 0,6
Ballongröße nach Dilatation (mm)	6,3 ± 0,5	6,3 ± 0,5	6,1 ± 0,6
Thrombusaspiration, n (%)	0	0	1 (2)
Perforation, n (%)	0	0	2 (4)
Technischer Erfolg, n (%)	48 (100)	52 (100)	55 (100)
Verfahrenserfolg, n (%)	47 (98)	52 (100)	55 (100)

Die Daten sind als Mittelwert ± SD oder n (%) dargestellt. Abkürzungen: PEB *Paclitaxel-eluting balloon*; DA *directional atherectomy*; RVD *reference vessel diameter*; MLD *minimal lumen diameter*; DS *diameter stenosis*. * steht für $p < 0,017$ PEB + Stent vs. DA und † steht für $p < 0,017$ DA vs. BA + Stent.

4.3 Ergebnisse nach 6 Monaten

Bei 116 (74,8%) Patienten wurde nach sechs Monaten eine Angiographie durchgeführt. 27 der Patienten lehnten eine erneute Angiographie aufgrund von Beschwerdefreiheit ab, bei 11 Patienten konnte aus anderen Gründen keine Angiographie durchgeführt werden (Kontrastmittelgabe kontraindiziert aufgrund einer Niereninsuffizienz, andere medizinische Gründe, *follow-up* gescheitert) und einer der Patienten verstarb (Abbildung 2).

Nach 6 Monaten zeigte sich eine signifikante Reduktion des angiographisch gemessenen Stenosedurchmessers in der Gruppe PEB Angioplastie und Stent (34 ± 31) im Vergleich zu konventioneller Ballonangioplastie und Stent (56 ± 29 , $p = 0,009$) und Atherektomie (55 ± 29 , $p = 0,007$). Ebenso war die Restenoserate in der Gruppe PEB und Stent signifikant geringer (23% PEB + Stent versus 52% BA + Stent versus 54% DA). (Tabelle 4).

Tabelle 4. Angiographische Auswertung nach 6 Monaten

	PEB + Stent (n = 30)	BA + Stent (n = 42)	DA (n = 44)
RVD (mm)	5,3 ± 0,9	5,2 ± 0,8	5,2 ± 0,9
MLD (mm)	3,3 ± 1,7	2,3 ± 1,5	2,4 ± 1,6
DS (%)	34 ± 31*†	56 ± 29	55 ± 29
BS n (%)	7 (23) * †	22 (52)	24 (54)

Die Daten sind als Mittelwert ± SD oder n (%) dargestellt.

Abkürzungen: PEB *Paclitaxel-eluting balloon*; DA *directional atherectomy*; RVD *reference vessel diameter*; MLD *minimal lumen diameter*; DS *diameter stenosis*; und, BS *binary restenosis*. * steht für $p < 0,017$ PEB + Stent vs. DA und † steht für $p < 0,017$ DA vs. BA + Stent.

Auch bei dem Vergleich der Stenosedurchmesser nach sechs Monaten zwischen Intervention nach Verschluss oder nach Stenose der Arteria femoralis superficialis zeigte sich beides mal die Methode PEB + Stent signifikant überlegen. Bei keiner der Gruppen ergab sich ein Zusammenhang zwischen Stenose oder Verschluss. (Tabelle 5)

Tabelle 5: Stenosedurchmesser in der Angiographie nach 6 Monaten, aufgeteilt nach Läsionstyp

Kenngroße	PEB + Stent (n = 30)	DA (n = 46)	BA + Stent (n = 42)
Stenose	32 ± 30	49 ± 25	49 ± 27
Verschluss	35 ± 32	60 ± 30	58 ± 30

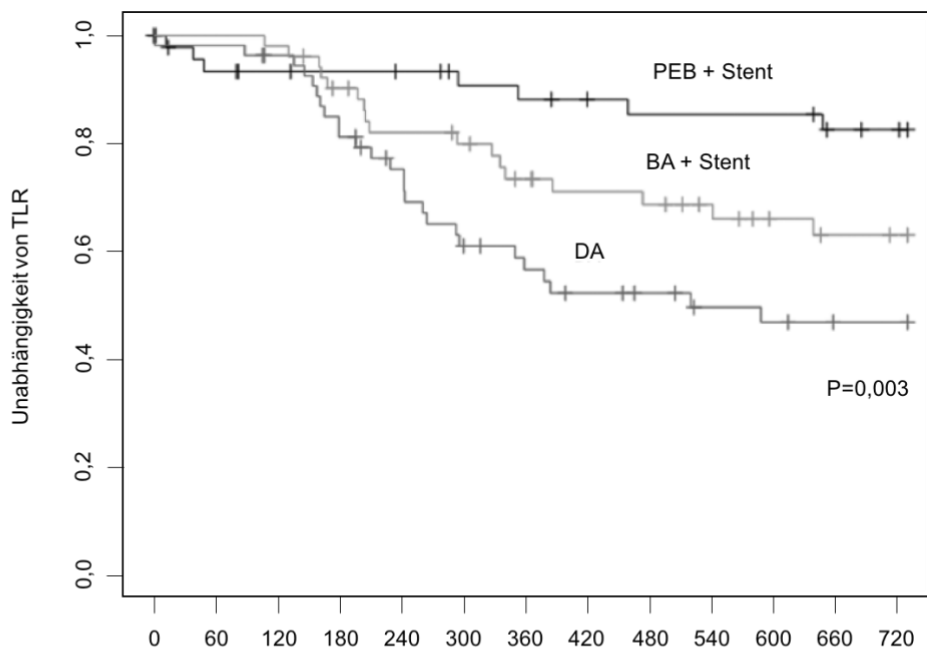
Die Daten sind als Mittelwert ± SD dargestellt.

Abkürzungen: PEB *Paclitaxel-eluting balloon*; DA *directional atherectomy*; BA *balloon angioplasty*.

4.4 Ergebnisse nach 24 Monaten

Einhundertfünfzehn (74%) Patienten unterzogen sich einer Angiographie nach 24 Monaten. Die Zeitspanne des klinischen *Follow-ups* war in allen Gruppen vergleichbar (PEB Angioplastie und *Stenting* 26 Monate, Ballonangioplastie und *Stenting* 26 Monate und Atherektomie 23 Monate). Zur

Vergleichbarkeit hinsichtlich der Wirksamkeit diente der Parameter *target lesion revascularization*. Dieser beschreibt die Notwendigkeit der Revaskularisation der Zielläsion. Nach 24 Monaten war diese in der Gruppe PEB Angioplastie und *Stenting* signifikant geringer im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen (Abbildung 3).



		Tage nach dem Eingriff												
		0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720
Nummer in Risiko	PEB + Stent	48	42	40	39	38	35	34	32	31	31	31	28	27
	BA + Stent	52	52	51	45	40	38	33	30	29	26	22	20	19
	DA	55	54	51	43	37	30	27	23	21	18	17	15	15

Abbildung 3. Zwei-Jahres Freiheit von TLR (*target lesion revascularization*). Kaplan–Meier Kurven von Patienten, die mit PEB (*paclitaxel-eluting balloon*) und Stent (schwarze Linie), BA (*balloon angioplasty*) und Stent (hellgraue Linie) oder DA (*directional atherectomy*) (dunkelgraue Linie) behandelt wurden.

Die Abnahme des Stenosedurchmessers in der Gruppe PEB Angioplastie und *Stenting* erbrachte erst nach 24 Monaten eine Verbesserung im klinischen Outcome. Die Revaskularisationsrate war in dieser Gruppe im Vergleich zur Atherektomiegruppe bereits nach sechs Monaten geringer, jedoch noch nicht statistisch signifikant. Die Revaskularisation der Zielläsion konnte bei allen Patienten mittels perkutaner Intervention erreicht werden, keiner der Patienten benötigte eine *Bypass-OP* oder eine Amputation.

Die Rate von Thrombosen im Zielgefäß war in der Gruppe PEB Angioplastie und *Stenting* im Vergleich zu Ballonangioplastie und *Stenting* höher, jedoch nicht signifikant. Bei drei Patienten entwickelte sich eine Thrombose, die mittels Thrombusaspiration und anschließendem Stenteinsatz erfolgreich behandelt werden konnte. Die Mortalität nach sechs und 24 Monaten war in den drei Gruppen vergleichbar, wenn auch die Untersuchung diesbezüglich aufgrund des geringen Vorkommens nicht aussagekräftig ist. Einer der Patienten aus der PEB Angioplastie und *Stenting* Gruppe verstarb am ersten postinterventionellen Tag in Folge eines hämorrhagischen Schockes durch eine schwere retroperitoneale Blutung. Zwei weitere Patienten aus dieser Gruppe und einer aus der Ballonangioplastiegruppe und *Stenting* verstarben im Rahmen einer zugrundeliegenden Herzerkrankung (Tabelle 6).

Tabelle 6. Klinische Ergebnisse nach 6 und 24 Monaten

	PEB + Stent	BA + Stent	DA
6 Monate			
<i>Target lesion revascularization</i> , n (%)	3 (8)	5 (11)	10 (20)
Thrombose im Zielgefäß, n (%)	3 (8)	0	2 (4)
Amputation, n	0	0	0
Bypass Operation, n	0	0	0
Tod, n (%)	1 (2)	0	0
Verbesserung des Rutherfordstadiums	1,4 ± 0,8	1 ± 0,9	1,3 ± 0,8
24 Monate			
<i>Target lesion revascularization</i>	7 (17) *	17 (37)	26 (53)
Thrombose im Zielgefäß	5 (15)	3 (10)	3 (6)
Amputation, n	0	0	0
Bypass Operation	0	0	0
Tod	3 (8)	1 (3)	0
Verbesserung des Rutherfordstadiums	1,2 ± 0,8	1,2 ± 0,9	1,5 ± 0,7

Die Daten sind als Mittelwert ± SD oder n (%) nach Kaplan-Meier Schätzung) dargestellt.
 Abkürzungen: PEB *Paclitaxel-eluting balloon*, BA *balloon angioplasty*; DA *directional atherectomy*. * steht für p < 0,017 nach dem Logrank Test.

5 Diskussion

Die ISAR-STATH Studie ist die erste Studie, die die Methoden PEB-Angioplastie und *Stenting*, nicht-beschichtete Ballon-Angioplastie und *Stenting* und Atherektomie bei neu aufgetretenen Stenosen der Arteria femoralis superficialis bei symptomatischen pAVK Patienten untersucht.

Die wichtigsten Ergebnisse können wie folgt zusammengefasst werden:

1) In der Gruppe PEB Angioplastie und *Stenting* konnte eine signifikante Reduktion des angiographisch gemessenen Stenosedurchmessers nach sechs Monaten im Vergleich zu den Gruppen Atherektomie und *Stenting* nach unbeschichteter Ballonangioplastie nachgewiesen werden;

2) In der Gruppe der PEB Angioplastie bestand eine signifikant geringere Restenoserate im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen;

3) Nach 24 Monaten war die *target lesion revascularization* in der Gruppe PEB-Angioplastie und *Stenting* signifikant geringer im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen.

Dieses Ergebnis zugunsten der Paclitaxelbeschichteten Ballons beruht auf der antiproliferativen Wirkung von Paclitaxel auf die Gefäßwand. Durch seine stark lipophilen Eigenschaften kann es die hydrophobe Zellmembran leicht überwinden und in die Zellen der Gefäßwand aufgenommen werden. Zum einen wirkt Paclitaxel zytostatisch indem es in Wechselwirkung mit der β -Untereinheit des Tubulins tritt. Durch die Stabilisierung von polymerisierten Microtubuli, die eine wichtige Rolle bei der Zellreplikation spielen wird der Zellzyklus gehemmt und somit einer Neointimahyperplasie entgegengewirkt. Zum anderen verhindert Paclitaxel die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen in der Gefäßwand und somit die Restenoseraten. Paclitaxel entwickelt schon nach einmaliger und kurzer Applikation eine anhaltende antiproliferative Wirkung im Zielgewebe.⁷²

Die Ergebnisse der ISAR-STATH Studie zeigen, dass diese Vorgänge auf Zellebene Auswirkungen auf die klinische Praxis haben. So sollte eine Vorbehandlung mit Paclitaxel beschichteten Ballons vor *Stenting* für alle Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit in Betracht gezogen werden. Überdies könnte bei guten Ergebnissen nach alleiniger Angioplastie mit Paclitaxel beschichtetem Ballon über ein Weglassen der nachfolgenden Stent-Implantation nachgedacht werden.

Die Vorteile des Verzichtes auf eine Stent-Implantation in das femoropopliteale Gefäßbett wären zum Beispiel die Vermeidung von potentiellen Komplikationen wie *In-stent*-Restenose oder Stent-Fraktur.⁷³

Einer der Nachteile dieser Behandlungsstrategie war das vermehrte Auftreten von Stent-Thrombosen. Dies könnte durch die beeinträchtigte Reendothelialisierung nach der Behandlung mit Paclitaxel bedingt sein. Nachdem jedoch alle Stent-Thrombosen erfolgreich durch Thrombusaspiration behandelt wurden, ist weiterhin diese Behandlungsmethode in Hinblick auf die *target lesion revascularization* zu favorisieren. Hierzu sollten in weiteren Studien die zugrundeliegenden Mechanismen untersucht werden und gegebenenfalls Behandlungsmethoden wie verstärkte Antikoagulation, antithrombozytäre Therapie oder beide eruiert werden.

In der ISAR-STATH Studie war die Atherektomie Gruppe mit einer niedrigeren technischen Erfolgsrate und einer höheren Restenoserate im Vergleich zu der Gruppe Paclitaxel beschichteter *Ballon* und *Stenting* behaftet.

Da viele der Läsionen Gefäßverschlüsse waren und die Läsionen intraluminal nicht passiert werden konnten, erfolgte das *Bailout Stenting* und führte so möglicherweise zur Verschlechterung der klinischen Ergebnisse nach Atherektomie. Zudem kam es in zwei Fällen zu einer Gefäßperforation im Rahmen der Atherektomie. Verglichen mit Perforationsraten bis zu 10,5% in

anderen Studien⁷⁴, ist 3,6% in unserer Studie jedoch gering. Außerdem konnten die beiden Fälle mit interventionellen Techniken beherrscht werden.

Durch das mechanische Trauma kommt es zu einer entzündlichen Reaktion, die für die Entwicklung der Restenose verantwortlich ist. Eine Vorbehandlung mit Paclitaxel-beschichteten *Ballons* vor Atherektomie könnte die Restenoserate und das klinische Outcome verbessern.⁷⁵

Die Quote von *Follow-up* Untersuchungen mittels Angiographie von 74,8% unserer Studie ist vergleichbar mit denen anderer Studien über pAVK im femoropoplitealen Bereich, die zwischen 65 und 83% liegen.⁷⁶⁻⁷⁹

Dass sich von den 39 Patienten, bei denen keine *Follow-up* Angiographie gemacht werden konnte 69% aufgrund von Beschwerdefreiheit dagegen entschieden, zeigt wie schwierig es ist, bei erfolgreicher Behandlung ein *Follow-up* zu bekommen. Obwohl weniger Patienten als erwartet für die *Follow-up* Angiographie gewonnen werden konnten, war das Ergebnis zugunsten der PEB Angioplastie und *Stenting* trotzdem signifikant besser im Vergleich zu den beiden anderen Methoden. Das zeigt, dass das Ergebnis nach PEB und *Stenting* sogar besser als erwartet war, gemäß den Berechnungen des Studienprobenumfangs.

Ein Nachteil unserer Studie ist, dass weder der Operateur noch die Patienten noch das Personal gegenüber der Verteilung zu den unterschiedlichen Behandlungsstrategien verblindet waren. Deshalb kann eine gewisse Befangenheit bei der Auswertung letztlich nicht ausgeschlossen werden. Das *Core laboratory* war jedoch verblindet. Zudem war unsere Analyse eine *intention-to-treat*-Analyse, da viele der Patienten in der Atherektomiegruppe auch mit Ballonangioplastie und *Stenting* behandelt wurden.

Eine Metaanalyse über die Behandlung bei pAVK der Femoral-und Poplitealarterien zeigte, dass die alleinige Behandlung entweder mit Paclitaxel beschichteten Ballons oder nur mit *bare metal stents* hinsichtlich der Entwicklung einer Restenose im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit unbeschichteten Ballons bessere Ergebnisse liefert. ⁸⁰ Mittels der ISAR-STATH Studie kann nun ergänzt werden, dass die Kombination von PEB und *Stenting* zu einem zusätzlichen Rückgang der Restenoserate führt.

Da erste Ergebnisse mit Paclitaxel beschichteten Stents bessere Revaskularisationsraten im Vergleich mit *bare metal Stents* zeigen, wäre diese Behandlungsstrategie eine weitere Möglichkeit. ⁸¹

Die Kostenwirksamkeit von PEB und *Stenting* versus *Paclitaxel eluting stents* sollte noch in Studien untersucht werden. Da die PEB Angioplastie der BA Angioplastie überlegen ist ⁸², ist womöglich die PEB Angioplastie auch den PES überlegen, da die Konzentration von Paclitaxel auf den Ballons höher ist.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine starke Gefäßkalzifizierung die Paclitaxel Verteilung behindert, wird angesichts der relativ ausgeprägten Kalzifizierung der Läsionen die Wirkung des PEB in unserer Studie noch unterschätzt.

6 Zusammenfassung

Da die Artherosklerose mehrere Folgekrankheiten mit sich bringt, die zu beachtlichen Lebensqualitätseinbußen führen, beschäftigte sich diese Studie mit verschiedenen Therapieansätzen zur Behandlung der pAVK. Es wurden drei verschiedene Revaskularisierungsmaßnahmen zur Wiedereröffnung der Arteria femoralis superficialis verglichen. *Stenting* nach konventioneller Ballonangioplastie, *Stenting* nach Paclitaxel beschichteter Ballonangioplastie und Atherektomie.

Im Zeitraum von Juli 2009 bis November 2013 wurden im Rahmen einer randomisierten, aktiv kontrollierten Studie insgesamt 155 Patienten des Deutschen Herzzentrums Münchens und des Klinikums rechts der Isar, die eine neu aufgetretene symptomatische Stenose oder einen Verschluss der AFS aufwiesen untersucht. 48 der Patienten wurden der Behandlungsgruppe PEB und *Stenting* zugeteilt, 52 der Gruppe konventionelle Angioplastie und *Stenting* und 55 der Gruppe Atherektomie. Als primärer Endpunkt wurde der Stenosedurchmesser, der mit Hilfe einer Angiographie nach sechs Monaten ausgemessen wurde festgelegt. Die sekundären Endpunkte waren: Die Häufigkeit einer Restenose nach sechs Monaten; Rekanalisation der Zielläsion und des Zielgefäßes nach 24 Monaten; Die Zeit bis zur Entstehung und die Häufigkeit eines peripher vaskulären Ereignisses (Amputation, Rekanalisation und Bypassoperation) nach 24 Monaten, sowie die Gesamtsterblichkeit nach 24 Monaten.

Die Ausgangswerte und Läsionscharakteristika waren mit einer durchschnittlichen Länge von 66 ± 47 mm und 56% kompletter Verschlüsse in allen Gruppen vergleichbar.

Nach sechs Monaten zeigte sich eine signifikante Reduktion des angiographisch gemessenen Stenosedurchmessers in der Gruppe PEB Angioplastie und Stent ($34 \pm 31\%$) im Vergleich zu konventioneller

Ballonangioplastie und Stent ($56 \pm 29\%$, $p = 0,009$) und Atherektomie ($55 \pm 29\%$, $p = 0,007$).

Im klinischen Follow-up nach 24 Monaten zeigte sich eine verbesserte *Target lesion revascularization* nach PEB und *Stenting* im Vergleich zu konventioneller Angioplastie und *Stenting* (15% versus 33%, $p = 0,03$) und im Vergleich zu Atherektomie (15% versus 47%, $p < 0,001$). Hinsichtlich der Mortalitätsraten ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Behandlung mit PEB und *Stenting* zeigte sich gegenüber konventioneller Angioplastie und *Stenting* und Atherektomie überlegen bezüglich des Stenosedurchmessers nach sechs Monaten, der Restenoserate und der *Target lesion revascularization*. Die vorliegenden Ergebnisse legen daher nahe zukünftig diese Behandlungsart bei Interventionen im Bereich der AFS zu favorisieren.

7 Abkürzungsverzeichnis

Alphabetisch geordnet

4S-Studie	<i>Scandinavian Simvastatin Survival Study</i>
ABC	<i>ATP binding cassette</i>
ABI	<i>Ankle-brachial index</i>
ADP	Adenosindiphosphat
AFS	<i>Arteria femoralis superficialis</i>
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphate
BAX	<i>BCL-2 Associated X protein</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
BS	<i>Binary restenosis</i>
cAMP	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
CAPRIE	<i>Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events</i>
CCL2	C-C Chemokin-Ligand 2
CD40	<i>Cluster of differentiation 40</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DA	<i>Directional atherectomy</i>
DS	<i>Diameter stenosis</i>
eGFR	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
GCP	Gute klinische Praxis, <i>good clinical practice</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HPS	<i>Heart Protection Study</i>
IL-1 β	Interleukin-1 β
INR	<i>International Normalized Ratio</i>

ISAR-STATH	<i>Intravascular stenting and Angiographic Results: Randomized comparison of stenting, stenting after paclitaxel eluting balloon and atherectomy in patients with symptomatic peripheral artery disease</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MAPE	<i>Major adverse peripheral events</i>
MLD	<i>Minimal lumen diameter</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NOS III	NO-Synthase, <i>endothelial</i> NO-Synthase
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEB	<i>Paclitaxel eluting balloon</i>
PES	<i>Paclitaxel eluting stent</i>
PSV	<i>Peak systolic velocity</i> , Spitzengeschwindigkeit
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
QCA	<i>Quantitative coronary angiography</i>
QVA	<i>Quantitative vascular analysis</i>
RVD	<i>Reference Vessel Diameter</i>
SOP	<i>Standard operating procedure</i>
TASC II	<i>Trans-Atlantic Inter-Society Consensus document on management of peripheral arterial disease</i>
TLR	<i>Target lesion revascularization</i>
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten für Stenosen im Bereich der Arteria femoralis superficialis	25
Abbildung 2. Patientenflussdiagramm	33
Abbildung 3. Zwei-Jahres-Freiheit von TLR	38

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	pAVK Klassifikationen nach Fontaine und Rutherford	15
Tabelle 2.	Charakteristika Patientenkollektiv	34
Tabelle 3.	Ausgangsläsion und interventionelle Charakteristika	36
Tabelle 4.	Angiographische Beurteilung nach 6 Monaten	37
Tabelle 5.	Stenosedurchmesser in der Angiographie nach 6 Monaten aufgeteilt nach Läsionstyp	37
Tabelle 6.	Klinische Ergebnisse nach 6 und 24 Monaten	39

10 Publikation

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Ott I, Cassese S, Groha P, Steppich B, Hadamitzky M, Ibrahim T, Kufner S, Dewitz K, **Hiendlmayer R**, Laugwitz K, Schunkert H, Kastrati A, Fusaro M. Randomized comparison of paclitaxel-eluting balloon angioplasty plus stenting versus standard balloon angioplasty plus stenting versus directional atherectomy for symptomatic femoral artery disease (ISAR-STATH). *Circulation* 2017; 135: 2218-2226. JIF 23,1

11 Danksagung

Zunächst möchte ich dem Direktor des Deutschen Herzzentrums München, Herrn Professor Dr. med. H. Schunkert und Herrn Professor Dr. med. A. Kastrati, stellvertretender Klinikdirektor und Leiter des ISAResearch Centers, für die freundliche Bereitstellung der Fragestellung dieser Arbeit danken.

Meiner Doktormutter Frau Professor Dr. med. Ilka Ott und meinem Betreuer Herrn Dr. med. Philip Groha danke ich ganz besonders für die hervorragende Betreuung während der Ausarbeitung meiner Dissertation.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ISAResearch-Teams danke ich für ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Promotion.

Zum Abschluss möchte ich mich ganz besonders bei meinem Mann Bruno Cadilha, meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich nicht nur während des Studiums und der Arbeit an der Doktorarbeit unterstützten, sondern jederzeit für mich da sind und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen.

12 Literaturverzeichnis

1. Möckel M.
Harrisons Kardiologie.
ABW Wissenschaftsverlag G; 2011.
2. 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; 110:738-43.
3. Diehm C, Allenberg J, Haberl R, Darius H, Mahn M, Tephof G, Holland-Letz T, Pittrow D, Trampisch H.
High all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease in primary care: Five year results of the getABI study
Circulation 2007.
4. Forbes TL.
Five-year results of the getABI study.
Journal of Vascular Surgery 2009; 50:221.
5. Libby P, Ridker PM, Hansson GK.
Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis.
Nature 2011; 473:317-25.
6. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, Topper JN, Annex BH, Rundback JH, Fabunmi RP, Robertson RM, Loscalzo J, American Heart A.
Atherosclerotic vascular disease conference: Writing group III: Pathophysiology.
Circulation 2004; 109:2617-25.
7. Alexander RW, Dzau VJ.
Vascular biology: the past 50 years.
Circulation 2000; 102:IV112-6.
8. Libby P.
Inflammation in atherosclerosis.
Nature 2002; 420:868-74.
9. Brevetti G, Martone VD, de Cristofaro T, Corrado S, Silvestro A, Di Donato AM, Bucur R, Scopacasa F.
High levels of adhesion molecules are associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with peripheral arterial disease.
Thrombosis and Haemostasis 2001; 85:63-6.
10. Loscalzo J.

Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis.
Circulation Research 2001; 88:756-62.

11. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P.

Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries.

New England Journal of Medicine 1986; 315:1046-51.

12. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, Creager MA.

Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease.

American Journal of Cardiology 1996; 78:1210-4.

13. De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA, Jr., Shin WS, Liao JK.

Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines.

Journal of Clinical Investigation 1995; 96:60-8.

14. Vallance P, Chan N.

Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance.

Heart 2001; 85:342-50.

15. Kita T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Murayama T, Sano H, Moriwaki H, Kataoka H, Nishi E, Horiuchi H, Arai H, Yokode M.

Role of oxidized LDL in atherosclerosis.

Annals of the New York Academy of Sciences 2001; 947:199-205.

16. Gounopoulos P, Merki E, Hansen LF, Choi SH, Tsimikas S.

Antibodies to oxidized low density lipoprotein: epidemiological studies and potential clinical applications in cardiovascular disease.

Minerva Cardioangiologica 2007; 55:821-37.

17. Peluso I, Morabito G, Urban L, Ioannone F, Serafini M.

Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst.

Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets 2012.

18. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E.

Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice.

Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society 2010; 74:213-20.

19. Hansson GK.

Immune Mechanisms in Atherosclerosis.

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2001; 21:1876-90.

20. Schonbeck U, Libby P.
CD40 signaling and plaque instability.
Circulation Research 2001; 89:1092-103.

21. Rivard A, Andres V.
Vascular smooth muscle cell proliferation in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular diseases.
Histology and Histopathology 2000; 15:557-71.

22. 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.
A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.
New England Journal of Medicine 2002; 346:1773-80.

23. Raines EW.
The extracellular matrix can regulate vascular cell migration, proliferation, and survival: relationships to vascular disease.
International journal of experimental pathology 2000; 81:173-82.

24. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG.
Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques.
Circulation 1998; 97:2307-15.

25. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ.
Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries.
New England Journal of Medicine 1987; 316:1371-5.

26. Langheinrich AC, Kampschulte M, Buch T, Bohle RM.
Vasa vasorum and atherosclerosis - Quid novi?
Thrombosis and Haemostasis 2007; 97:873-9.

27. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW.
A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association.
Circulation 1994; 89:2462-78.

28. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek JE, Virmani R.
Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease.
Journal of the American Medical Association 1999; 281:921-6.

29. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA.

Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).

Circulation 2006; 113:30-7.

30. Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, Scheuner M, Herrington D, Arnett DK, Szklo M, Greenland P, Blumenthal RS.

Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).

Circulation 2007; 116:619-26.

31. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).

Journal of the American Medical Association 2001; 285:2486-97.

32. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, Ruckley CV.

Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study.

American Journal of Epidemiology 1992; 135:331-40.

33. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol - the Reykjavik Study.

Journal of Clinical Epidemiology 1994; 47:1237-43.

34. Quick CR, Cotton LT.

The measured effect of stopping smoking on intermittent claudication.

British Journal of Surgery 1982; 69 Suppl:S24-6.

35. Mayhan WG, Patel KP.

Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo.

American Journal of Physiology 1997; 272:H2337-42.

36. Kannel WB, McGee DL.

Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study.

Journal of the American Geriatrics Society 1985; 33:13-8.

37. Centers for Disease C, Prevention.

Diabetes-related amputations of lower extremities in the Medicare population - Minnesota, 1993-1995.

Morbidity and Mortality Weekly Report 1998; 47:649-52.

38. Feinglass J, Brown JL, LoSasso A, Sohn MW, Manheim LM, Shah SJ, Pearce WH.
Rates of lower-extremity amputation and arterial reconstruction in the United States, 1979 to 1996.
American Journal of Public Health 1999; 89:1222-7.
39. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL.
2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).
Atherosclerosis 2016; 253:281-344.
40. Heart Protection Study Collaborative G.
MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.
Lancet 2002; 360:7-22.
41. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyorala K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, Tobert JA, Haghfelt T.
Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S).
American Journal of Cardiology 1998; 81:333-5.
42. Engman M.
Homocysteinemia: new information about an old risk factor for vascular disease.
Journal of Insurance Medicine (New York, NY) 1998; 30:231-6.
43. Abdellaoui A, Al-Khaffaf H.
C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease.
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2007; 34:18-22.
44. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF.
Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study.
Circulation 1997; 96:44-9.
45. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, Jr., White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, American Association for Vascular S, Society for Vascular S, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society for Vascular M, Biology, Society of Interventional R,

Disease, American Association of C, Pulmonary R, National Heart L, Blood I, Society for Vascular N, TransAtlantic Inter-Society C, Vascular Disease F. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic).

Circulation 2006; 113:e463-654.

46. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, Chan C, Celic L, Pearce WH, Schneider JR, Sharma L, Clark E, Gibson D, Martin GJ.

Leg symptoms in peripheral arterial disease: Associated clinical characteristics and functional impairment.

Journal of the American Medical Association 2001; 286:1599-606.

47. Dormandy JA, Rutherford RB.

Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC).

Journal of Vascular Surgery 2000; 31:S1-s296.

48. Aronow WS.

Peripheral arterial disease of the lower extremities.

Archives of Medical Sciences 2012; 8:375-88.

49. Spittell JA, Jr.

Diagnosis and management of occlusive peripheral arterial disease.

Current Problems in Cardiology 1990; 15:1-35.

50. Mohler ER, 3rd.

Peripheral arterial disease: identification and implications.

Archives of Internal Medicine 2003; 163:2306-14.

51. Hiatt WR.

Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication.

New England Journal of Medicine 2001; 344:1608-21.

52. Hiatt WR, Jones DN.

The role of hemodynamics and duplex ultrasound in the diagnosis of peripheral arterial disease.

Current Opinion in Cardiology 1992; 7:805-10.

53. Berger JS, Hiatt WR.

Medical Therapy in Peripheral Artery Disease.

Circulation 2012; 126:491-500.

54. Gardner AW, Poehlman ET.

Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis.

Journal of the American Medical Association 1995; 274:975-80.

55. Nicolai SP, Tejjink JA, Prins MH.
Multicenter randomized clinical trial of supervised exercise therapy with or without feedback versus walking advice for intermittent claudication.
Journal of Vascular Surgery 2010; 52:348-55.
56. Beckitt TA, Day J, Morgan M, Lamont PM.
Calf muscle oxygen saturation and the effects of supervised exercise training for intermittent claudication.
Journal of Vascular Surgery 2012; 56:470-5.
57. Cassar K, Bachoo P, Ford I, Greaves M, Brittenden J.
Platelet activation is increased in peripheral arterial disease.
Journal of Vascular Surgery 2003; 38:99-103.
58. Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, Diamantopoulos A, Karunanithy N, Krokidis M, Modarai B, Karnabatidis D.
Comparative Efficacy and Safety of Different Antiplatelet Agents for Prevention of Major Cardiovascular Events and Leg Amputations in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.
PloS One 2015; 10:e0135692.
59. Committee CS.
A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee.
Lancet 1996; 348:1329-39.
60. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FGR, Hamburg NM, Kinlay S, Lookstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RAG, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME, Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, Cigarroa JE, Curtis LH, Fleisher LA, Gentile F, Gidding S, Hlatky MA, Ikonomidis J, Joglar J, Pressler SJ, Wijeyesundera DN.
2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary.
Vascular Medicine 2017; 22:Np1-np43.
61. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Group TIW.
Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II).
Journal of Vascular Surgery 2007; 45 Suppl S:S5-67.
62. Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G.
Cilostazol for intermittent claudication.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2014:Cd003748.

63. de Backer TL, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L.
Naftidrofuryl for intermittent claudication.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 12:Cd001368.
64. Feringa HH, Karagiannis SE, van Waning VH, Boersma E, Schouten O, Bax JJ, Poldermans D.
The effect of intensified lipid-lowering therapy on long-term prognosis in patients with peripheral arterial disease.
Journal of Vascular Surgery 2007; 45:936-43.
65. Salhiyyah K, Forster R, Senanayake E, Abdel-Hadi M, Booth A, Michaels JA.
Pentoxifylline for intermittent claudication.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2015; 9:Cd005262.
66. Becker GJ, Katzen BT, Dake MD.
Noncoronary angioplasty.
Radiology 1989; 170:921-40.
67. 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; 232:516-21.
68. Writing Group M, Writing Committee M, Accf/Aha Task Force M.
2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines.
Circulation 2011; 124:2020-45.
69. Wolf GL, Wilson SE, Cross AP, Deupree RH, Stason WB.
Surgery or balloon angioplasty for peripheral vascular disease: a randomized clinical trial. Principal investigators and their Associates of Veterans Administration Cooperative Study Number 199.
Journal of Vascular and Interventional Radiology 1993; 4:639-48.
70. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H.
Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial.
Lancet 2005; 366:1925-34.
71. 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.

Journal of Vascular Surgery 1997; 26:517-38.

72. 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; 96:636-45.

73. Scheinert D, Scheinert S, Sax J, Piorkowski C, Bräunlich S, Ulrich M, Biamino G, Schmidt A.

Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting.

Journal of the American College of Cardiology 2005; 45:312-5.

74. Ibanez MA, Cenizo N, Rio L, Sanchez A, San Norberto E, Brizuela JA, Gutierrez V, Vaquero C.

Clinical and haemodynamic evolution of lesions treated by means of atherectomy with SilverHawk in the femoropopliteal sector.

European Journal of Radiology 2011; 80:543-7.

75. Beschorner U, Zeller T.

Combination of mechanical atherectomy and drug-eluting balloons for femoropopliteal in-stent restenosis.

Journal of Cardiovascular Surgery 2014; 55:347-9.

76. 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.

Journal of Vascular Surgery 2003; 37:487-94.

77. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwälder U, Beregi J-P, Claussen CD, Oldenburg A, Scheller B, Speck U.

Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg.

New England Journal of Medicine 2008; 358:689-99.

78. Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher H-F, 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; 118:1358-65.

79. Scheinert D, Schulte KL, Zeller T, Lammer J, Tepe G.

Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX P-I randomized trial.

Journal of Endovascular Therapy 2015; 22:14-21.

80. Fusaro M, Cassese S, Ndrepepa G, King LA, Tada T, Ott I, Kastrati A.

Paclitaxel-coated balloon or primary bare nitinol stent for revascularization of femoropopliteal artery: a meta-analysis of randomized trials versus uncoated balloon and an adjusted indirect comparison.

International Journal of Cardiology 2013; 168:4002-9.

81. Jeon-Slaughter H, Khalili H, Tsai S, Armstrong EJ, Armstrong Ej, Shammass NW, Jawaid O, Lu H, Addo T, Gigliotti O, Abu-Fadel M, Banerjee S.

Comparative effectiveness study of drug-eluting and bare-metal peripheral artery stents in endovascular femoropopliteal artery revascularization.

Journal of Invasive Cardiology 2018; 10:373-379.

82. Cassese S, Byrne RA, Ott I, Ndrepepa G, Nerad M, Kastrati A, Fusaro M. Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty reduces target lesion revascularization in patients with femoropopliteal arterial disease: a meta-analysis of randomized trials.

Circulation Cardiovascular Interventions 2012; 5:582-9.