

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

Retrospektive Analyse endovaskulärer Interventionen der Arteria Poplitea bei Patienten mit symptomatischer pAVK

Felix Alexander Voll

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

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Ilka V.Ott
2. Prof. Dr. Hans-Henning Eckstein

Die Dissertation wurde am 04.06.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 20.03.2019 angenommen.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. Ilka Ott für das Angebot und die Vergabe dieses sehr interessanten Promotionsthemas, für die geduldige Betreuung und Unterstützung bei der Datengewinnung und Auswertung, sowie bei der Ausarbeitung der Dissertation. Außerdem möchte ich mich für das fortwährende Einbringen von Anregungen, Ideen und Ratschlägen und die rasche Umsetzung von Verbesserungen und Korrekturen insbesondere bei der angiologischen Datenbank bedanken. Zudem möchte ich mich für den Einsatz von Frau Prof. Dr. Ott im Rahmen meines Bewerbungsverfahrens am Deutschen Herzzentrum München herzlich bedanken.

Daneben möchte ich mich bei der Arbeitsgruppe um PD Dr. Massimiliano Fussaro, Dr. Salvatore Cassese, Dr. Philipp Groha und PD Dr. Sebastian Kufner für die kollegiale Zusammenarbeit und die Erfassung und Bereitstellung der notwendigen Daten in der angiologischen Datenbank bedanken.

Herzlich danken möchte ich auch den anderen Doktoranten der Arbeitsgruppe mit denen stets ein Arbeiten in freundschaftlicher Atmosphäre möglich war. An dieser Stelle möchte ich mich vor allem bei Johanna Reisinger für die Hilfe bei der Dateneingabe und Einbestellung der Patienten bedanken.

Schließlich möchte ich dem gesamten Team der angiologischen Ambulanz des Deutschen Herzzentrum München danken. Insbesondere seien Frau Dr. Böttiger und Frau Prof. Steppich erwähnt, die mir im Rahmen von Praktika und Famulaturen einen tieferen Einblick in die Diagnostik und Therapie peripherer Gefäßerkrankungen gewährten und mir sowohl eigenständiges Arbeiten mit Patienten ermöglichten, als auch die Grundlagen der diagnostischen Untersuchungen, allen voran die Duplexsonographie, vermittelten. Bedanken möchte ich mich auch bei den zuständigen Pflegekräften, die mich rasch in ihr eingespieltes Team integrierten und mir somit erst ein effizientes Arbeiten und Lernen ermöglichten.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung.....	1
1.1 Peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	1
1.1.1 Definition, Einteilung und Klinik	1
1.1.2 Epidemiologie / Pathophysiologie / Risikofaktoren	5
1.1.3 Untersuchung und Diagnostik	9
1.2 Anatomie der femopoplitealen Region.....	16
1.3 Therapie der femopoplitealen pAVK.....	18
1.3.1 Allgemeine Therapieprinzipien	18
1.3.2 Medikamentöse Therapie	19
1.3.3 Revaskularisierung	22
1.4 Interventionelle Therapie der femopoplitealen pAVK.....	25
1.4.1 Perkutane transluminale Angioplastie.....	25
1.4.2 PTA mit Stentimplantation.....	29
1.4.3 Atherektomie	34
1.5 Fragestellung der Studie	37
2 Methoden und Vorgehen	38
2.1 Studienaufbau	38
2.2 Statistische Analyse.....	41
2.2.1 Signifikanzniveau und p-Wert	41
2.2.2 Deskriptive Statistik	42
2.2.3 Induktive Statistik und statistische Testverfahren:	44
2.3 Aufbau der Datenbank und Datenerfassung	46
2.4 Untersuchtes Patientenkollektiv.....	47
2.4.1 Einschlusskriterien	47

2.4.2	Ausschlusskriterien	48
2.5	Endpunkte der Studie	48
2.5.1	Primäre Endpunkte	48
2.5.2	Sekundäre Endpunkte	49
2.5.3	Unerwünschte Ereignisse	49
2.6	Follow-Up	49
3	Ergebnisse der Untersuchung im Bereich A. Poplitea	51
3.1	Baselinecharakteristika	51
3.1.1	Patientencharakteristika	51
3.1.2	Läsionscharakteristika	54
3.1.3	Interventionscharakteristika:	56
3.2	Statistischer Vergleich der Interventionen	57
3.2.1	Prozeduraler und technischer Erfolg	57
3.2.2	Unerwünschte Ereignisse	58
3.2.3	Primärer Endpunkt: TLR innerhalb von 12 Monaten	61
3.2.4	Sekundärer Endpunkt: TLR innerhalb von 6 Monaten / Gesamt mortalität	68
3.2.5	Sekundärer Endpunkt: TLR innerhalb von 6 Monaten	69
3.2.6	Sekundärer Endpunkt: Gesamt mortalität	77
4	Diskussion	79
5	Zusammenfassung	82
6	Abkürzungsverzeichnis	84
7	Literaturverzeichnis	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: TASC II Klassifikation (Norgren, Hiatt et al. 2007).....	2
Abbildung 2: Prävalenz der pAVK in ärztliche Praxen (angelehnt an: get-ABI-Trial)	6
Abbildung 3: Odds Ratio für Risikofaktoren bei Patienten mit symptomatischer pAVK (Norgren, Hiatt et al. 2007)	8
Abbildung 4: Durchführung der ABI Messung (Tendera, Aboyans et al. 2011).....	10
Abbildung 5: poststenotische (A) und normale (B) Doppleranalogkurve der A. Poplitea (Kopp and Ludwig 2012)	11
Abbildung 6: Vollständige Thrombose der A. Poplitea mit Anschlagfluss (Bley and Kuhlencordt 2012)	12
Abbildung 7: CT Angiographie mit Verschluss der rechten A. Poplitea (Pfeil)	13
Abbildung 8: 3-D Rekonstruktion (Coenegracht, Rigauts et al. 2002)	13
Abbildung 9: MRA der A. Poplitea (Knipe and Dixon 2015)	14
Abbildung 10: Angiographie der A. Poplitea (Coenegracht, Rigauts et al. 2002).....	15
Abbildung 11: Anatomie der Fossa Poplitea (Tillmann, Sperlich et al. 2010).....	16
Abbildung 12: Segmente der A. Poplitea (P1-P3) (Rodrigues, Metzger et al. 2014)	17
Abbildung 13: Punktionsort AFC (Storck and Kranckenberg 2012)	26
Abbildung 14: subintimale Passage einer Stenose (Nikol 2011)	27
Abbildung 15: Kinking der A. Poplitea (Angiographie)	30
Abbildung 16: In-Stent Restenose im Tiermodell (Zhao, Nikanorov et al. 2009).....	32
Abbildung 17: Rotablatorsystem® (Fa. Boston Scientific)	34
Abbildung 18: direktionale Atherektomie (Krakau and Lapp 2005)	35
Abbildung 19: TurboHawksystem® (Fa. Covidien)	36
Abbildung 20: Aufteilung der verschiedenen Interventionen (n=196)	38
Abbildung 21: Flow-chart follow-up (bail-out Stenting nicht als TLR definiert)	39
Abbildung 22: Flow-chart follow-up (bail-out Stenting als TLR definiert).....	40
Abbildung 23: Todesfälle nach 6 Monaten.....	41
Abbildung 24: Todesfälle nach 12 Monaten.....	41
Abbildung 25: MAE: Übersicht und Verteilung	58
Abbildung 26: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): MAE (12 Monate).....	59

Abbildung 27: Hb Delta in Abhängigkeit von INR	60
Abbildung 28: Hb Delta in Abhängigkeit von aPTT	60
Abbildung 29: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): Beliebiger Endpunkt erreicht (12 Monate)	62
Abbildung 30: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): TLR (inkl. bail out stenting) (12 Monate)	66
Abbildung 31: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): TLR (ohne bail out stenting) (12 Monate)	68
Abbildung 32: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): Beliebiger Endpunkt erreicht (6 Monate)	69
Abbildung 33: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): TLR (inkl. bail out stenting) (6 Monate)	74
Abbildung 34: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): TLR (ohne bail out stenting) (6 Monate)	76
Abbildung 35: Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier): Überleben (12 Monate).....	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ABI Kategorien zur Abschätzung des Schweregrads einer pAVK (ACCF/AHA 2011)	1
Tabelle 2: Klassifikation nach Fontaine	3
Tabelle 3: Klassifikation nach Rutherford.....	3
Tabelle 4: Einteilung der kritischen Extremitätenischämie (angelehnt an SVS /ISCVS Klassifikation)	4
Tabelle 5: Verschlusstypen der pAVK (Herold 2014).....	5
Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität verschiedener Verfahren in der Becken-Bein Region.....	12
Tabelle 7: Überblick TASC II Empfehlungen	24
Tabelle 8: Langzeit Ergebnisse nach Dilatation.....	26
Tabelle 9: Deskriptive Statistik: Merkmalsarten und Skalenniveaus (Weiß 2013a)	43
Tabelle 10: Merkmalszusammenfassung Stetig / Diskret	44
Tabelle 11: Baselinecharakteristika: Patienten	52
Tabelle 12: Baselinecharakteristika: Rutherfordstadium.....	52
Tabelle 13: Baselinecharakteristika: Labor	54
Tabelle 14: Baselinecharakteristika: Läsion	55
Tabelle 15: Baselinecharakteristika: Interventionen	56
Tabelle 16: TLR (inkl. bail-out Stenting als TLR): Gruppen / Läsionscharakteristika	63
Tabelle 17: TLR (bail-out Stenting nicht als TLR): Gruppen / Läsionscharakteristika.....	64
Tabelle 18: Vergleich TLR (inkl. bail-out Stenting definierte als TLR) / NoTLR.....	65
Tabelle 19: Vergleich TLR (bail-out Stenting nicht als TLR) / NoTLR.....	67
Tabelle 20: TLR (inkl. bail-out Stenting als TLR): Gruppen- / Läsionscharakteristika	70
Tabelle 21: TLR (bail-out stenting nicht als TLR): Gruppen / Läsionscharakteristika	72
Tabelle 22: Vergleich TLR (inkl. bail-out stenting definierte als TLR) / NoTLR	73
Tabelle 23: Vergleich TLR (bail-out Stenting nicht als TLR) / NoTLR.....	75
Tabelle 24: Charakteristika Mortalität innerhalb von 12 Monaten	78

1 Einleitung

1.1 Peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

1.1.1 Definition, Einteilung und Klinik

Unter „peripher arterieller Verschlusskrankheit“ (pAVK) versteht man im allgemeinen klinischen Kontext die graduelle Einschränkung (Stenose) oder einen Verschluss (Okklusion) einer oder mehrerer die Extremitäten versorgenden Arterien. (DGFA/DGFG 2015).

Im Rahmen epidemiologischer Studien erfolgt die Definition der pAVK über die Verringerung des Ankle-Brachial-Index (ABI) kleiner 0,9 (als höchster gemessener Wert) durch Doppler Verschlussdruckmessung, unabhängig etwaiger klinischer Symptomatik (Tabelle 1) (ACCF/AHA 2011).

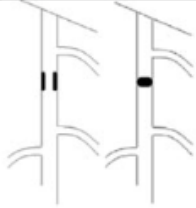
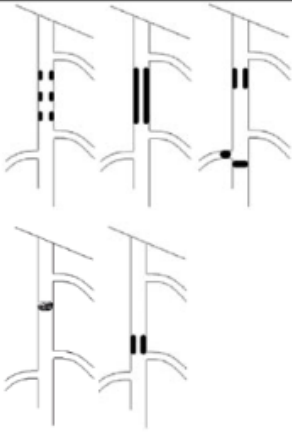

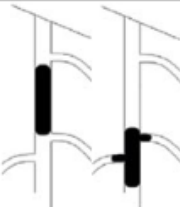
Tabelle 1: ABI Kategorien zur Abschätzung des Schweregrads einer pAVK (ACCF/AHA 2011)

ABI Werte	Schweregrad der pAVK
> 1,3	falsch hohe Werte (Verdacht auf Mediasklerose)
> 0,9	Normalbefund
0,75 – 0,9	leichte pAVK
0,5 – 0,75	mittelschwere pAVK
< 0,5	schwere pAVK (kritische Ischämie = CLI)

Die folgende Arbeit beschäftigt sich mit der symptomatischen pAVK der unteren Extremität im Bereich des femopoplitealen Gefäßabschnitts, insbesondere der Arteria Poplitea (A.Pop.). In diesem Gefäßabschnitt erfolgt die Klassifikation und etwaige Interventionsplanung der flusslimitierenden Stenose oder Okklusion je nach Lokalisation und Ausprägung gemäß den TASC II Kriterien¹ für femopopliteal Läsionen. (Abbildung 1) (Norgren, Hiatt et al. 2007).

¹ TASC II: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease

Abbildung 1: TASC II Klassifikation
(Norgren, Hiatt et al. 2007)

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

Die klinische Stadieneinteilung der pAVK kann nach der Fontaine- (1954) (Tabelle 2) oder Rutherford-Klassifikation (1997) (Tabelle 3) erfolgen. Das in der folgenden Studie untersuchte Patientenkollektiv wurde nach der im angloamerikanischen Raum üblichen Klassifikation nach Rutherford unterteilt.

Neben asymptomatischen Patienten, die in der Regel ausschließlich durch einen reduzierten ABI auffallen, werden typische Symptome beschrieben, die das klinische Erscheinungsbild der pAVK charakterisieren. Neben einer allgemein reduzierten Belastbarkeit und eingeschränkten Lebensqualität kann eine für diese Erkrankung typische Klinik bestehen. Die klassische Claudicatio intermittens Symptomatik ist definiert als ein belastungsabhängiger, meist muskulärer, je nach Lokalisation des Perfusionsdefizits Gluteal-, Oberschenkel-, Waden- oder

Fußschmerz, der innerhalb von 10 Minuten nach Beendigung der Belastung sistiert. Es gilt zu beachten, dass dieses typische Erscheinungsbild nur bei etwa einem Drittel der Patienten mit pAVK auftritt und eine ausreichende körperliche Belastbarkeit voraussetzt. (Norgren, Hiatt et al. 2007)

Tabelle 2: Klassifikation nach Fontaine

Klassifikation nach Fontaine

<i>Stadium 1</i>	Asymptomatisch
<i>Stadium 2 A</i>	Claudicatio intermittens, Gehstrecke > 200 Meter
<i>Stadium 2 B</i>	Claudicatio intermittens, Gehstrecke < 200 Meter
<i>Stadium 3</i>	Ischämischer Ruheschmerz
<i>Stadium 4</i>	Trophische Störungen, Nekrose, Gangrän

Tabelle 3: Klassifikation nach Rutherford

Klassifikation nach Rutherford

<i>Stadium 0</i>	Asymptomatisch
<i>Stadium 1</i>	Milde Claudicatio intermittens
<i>Stadium 2</i>	Moderate Claudicatio intermittens
<i>Stadium 3</i>	Schwere Claudicatio intermittens
<i>Stadium 4</i>	Ischämischer Ruheschmerz
<i>Stadium 5</i>	Geringer Gewebsverlust – nicht heilende Ulcera
<i>Stadium 6</i>	Großer Gewebsverlust – bis oberhalb transmetatarsal

Von diesen in der Regel chronisch verlaufenden Formen der pAVK gilt es schließlich die akute Form, die kritische Beinischämie (CLI)², abzugrenzen. Die klinische Einteilung dieser kritischen Extremitätenischämie erfolgt nach der modifizierten SVS / ISCVS Klassifikation³ (Tabelle 4) (Rutherford, Baker et al. 1997) und erfordert je nach Symptomausprägung meist eine sofortige oder unverzügliche Behandlung. Ebenso definieren Stadium 3 und 4 nach Fontaine eine kritische Extremitätenischämie.

² Häufig verwendete angloamerikanische Bezeichnung: critical limb ischemia (CLI)

³ SVS / ISCVS: Society for Vascular Surgery / International Society for Cardio Vascular Surgery

Tabelle 4: Einteilung der kritischen Extremitätenischämie (angelehnt an SVS /ISCVS Klassifikation)

Kategorie	Beschreibung/ Prognose	Sensibilitätsverlust	Muskel- schwäche	Dopplersignal:	
				arteriell	venös
I. Lebensfähig	Nicht unmittelbar gefährdet	fehlend	fehlend	Hörbar	Hörbar
II. Gefährdet:					
II a. Gering	Rettbar bei sofortiger Behandlung	Minimal (Zehen) / fehlend	fehlend	Oft hörbar	Hörbar
II b. Unmittelbar	Rettbar bei unverzüglicher Behandlung	Mehr als Zehen- und Ruheschmerz	Gering bis mäßig	Nicht hörbar	Hörbar
III. Irreversibel	Amputation erforderlich oder unvermeidbare Nervenschäden	Anästhesie	Paralyse (Rigor)	Nicht hörbar	Nicht hörbar

Als weitere Abgrenzung der CLI zur chronischen Beinischämie oder pAVK muss auch die fulminante und teilweise weitere Organsysteme bedrohende Klinik herangezogen werden. Hierbei haben sich im klinischen Alltag die erstmalig von Pratt publizierten „6 x P“ - Kriterien *Pain, Pulselessness, Pallor, Paresthesia, Paralysis, Prostration*⁴ für die akute Extremitätenischämie bewährt (Pratt 1954).

Treten bei einem Patienten alle sechs Kriterien auf, so spricht man von einem kompletten Ischämiesyndrom. Die Ausprägung der Symptomatik ist allerdings abhängig von Größe und Lokalisation des betroffenen Gefäßes, der Kollateralisation und dem zeitlichen Verlauf des Gefäßverschlusses. Wegweisend für die schnelle Evaluation des Schweregrads der Ischämie sind Einschränkungen von Motorik und/oder Sensibilität (Hennig, Balzer et al. 2010). Die Therapie richtet sich nach den SVS / ISCVS Kriterien. Patienten, die unter einer CLI leiden, weisen in einer französischen Registerstudie mit 940 Patienten mit einer 1-Jahresmortalität von bis zu 23,1 % im Vergleich zu 5,7 % bei Patienten mit stabiler pAVK eine signifikant erhöhte Sterblichkeit auf (Cambou, Aboyans et al. 2010).

⁴ Kriterien nach Pratt: Schmerz, Pulslosigkeit, Blässe, Gefühlsstörung, Bewegungsunfähigkeit, Schock

1.1.2 Epidemiologie / Pathophysiologie / Risikofaktoren

Allgemein betrifft eine arteriellen Durchblutungsstörung zu etwa 90 % die untere und nur zu 10 % die obere Extremität (Bürger 2012). Im Bereich der unteren Extremität sind wiederum verschiedene Gefäßabschnitte mit unterschiedlicher Häufigkeit betroffen, wobei je nach Lokalisation zwischen verschiedenen Verschlusstypen und zwischen Ein- und mehr Etagerkrankung unterschieden werden kann (Tabelle 5) (Herold 2014).

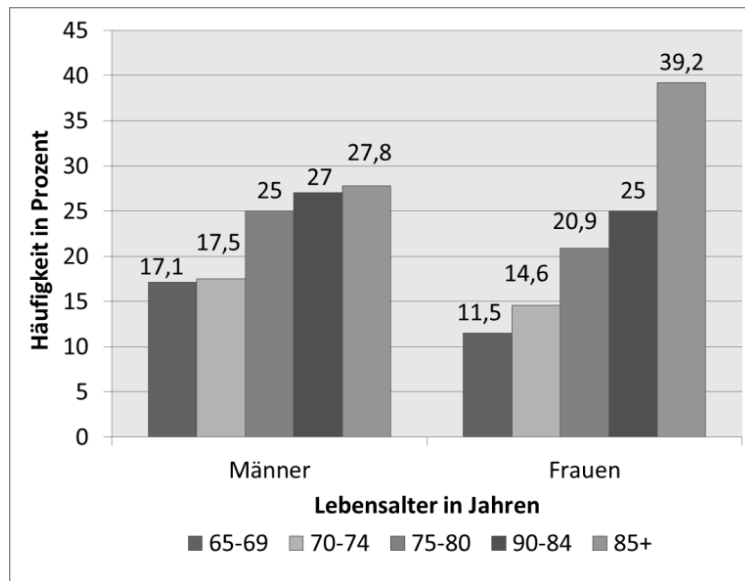
Tabelle 5: Verschlusstypen der pAVK (Herold 2014)

Typ	Häufigkeit	Lokalisation	Fehlende Pulse	Ischämieschmerz
Aortoiliakaler Typ / Beckentyp	35 %	Aorta / A. Iliaca	ab Leiste	Gesäß / Oberschenkel
Oberschenkeltyp	50 %	A. femoralis / A. poplitea	ab A. poplitea	Wade
Peripherer Typ	15 %	Unterschenkel- Fußarterien	Fußpulse	Fußsohlen

Aus Tabelle 5 ist erkennbar, dass die pAVK vom Oberschenkeltyp mit etwa 50 % die häufigste Lokalisation einer Stenose oder Okklusion darstellt.

Studien zu Prävalenz zeigen, dass es bei der pAVK um eine häufige Erkrankung vor allem des höheren Lebensalters handelt. So konnte beispielsweise im *German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index* (get-ABI-Studie) bei 18% der 6880 in haus- oder fachärztlichen Praxen untersuchten Patienten über 65 Jahre eine asymptomatische oder symptomatische pAVK diagnostiziert werden. Zudem zeigte sich eine deutlich Zunahme der Prävalenz mit steigendem Alter (Abbildung 2) und ein Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung, mit einem häufigeren Auftreten der Erkrankung beim männlichen Geschlecht (Diehm, Schuster et al. 2004).

Abbildung 2: Prävalenz der pAVK in ärztliche Praxen (angelehnt an: get-ABI-Trial)



Einen deutlichen Anstieg der Prävalenz auf bis zu 29 % konnte bei Patienten ab dem 70. Lebensjahr oder vorhandenen Risikofaktoren wie Rauchen oder Diabetes mellitus beobachtet werden (Hirsch, Criqui et al. 2001).

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens der typischen Claudicatio intermittens Symptomatik finden sich in der Literatur keine einheitlichen Daten. Das Verhältnis symptomatischer zu asymptomatischen Patienten kann aber etwa mit 1:3 angegeben werden, die Prävalenz der Claudicatio intermittens steigt von etwa 3% ab dem 40. Lebensjahr auf > 6% ab dem 60. Lebensjahr. (Eckstein 2012) Etwa 25 % der von Claudicatio intermittens betroffenen Patienten zeigen einen progredienten Verlauf, was innerhalb von fünf Jahren bei ca. 5 % der Patienten zu einem Interventionsbedarf und zu einem ca. 1-2% Amputationsrisiko führt (Norgren, Hiatt et al. 2007).

Es ist anzumerken, dass die pAVK als Makroangiopathie eng mit der Koronaren Herzerkrankung (KHK) und zerebralen Gefäßerkrankungen assoziiert ist. Etwa 4,7 % der Patienten mit symptomatischer pAVK leiden parallel unter einer KHK, 1,2 % unter einer zerebralen Gefäßerkrankung und weitere 1,2 % sowohl unter KHK als auch unter einer zerebralen Gefäßerkrankung (Bhatt, Steg et al. 2006). Umgekehrt konnte im Rahmen der 2009 publizierte IPSELON Studie bei insgesamt 26,6 % der Patienten mit koronarer Herzerkrankung mittels hausärztlicher ABI Messung eine pAVK diagnostiziert werden (Kownator, Cambou et al. 2009).

Zu beachten gilt es auch, dass eine parallel bestehende Herzinsuffizienz auf Grund der hierdurch zusätzlich reduzierten peripheren Perfusion einen unabhängigen Risikofaktor für einen komplikativen Verlauf einer pAVK darstellt (Jones, Clare et al. 2011).

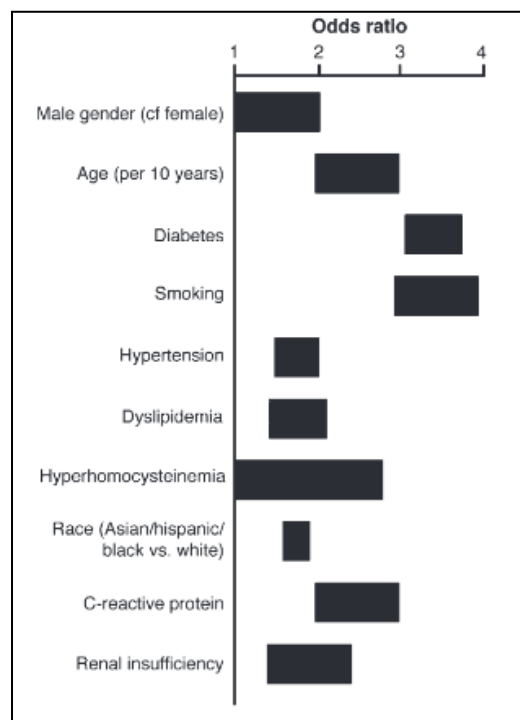
Bezüglich der Pathogenese und Risikofaktoren gibt es eine Fülle an postulierten Ursachen für die arterielle Verschlusskrankheit. Mit einem Anteil von über 90% ist die obliterierende Arteriosklerose allerdings als häufigste Ursache anzusehen. Pathogenetisch handelt es sich bei der Arteriosklerose am ehesten um einen chronisch entzündlichen Prozess des Gefäßendothels, der sich meist über Jahrzehnte entwickelt. Ein grundlegender Mechanismus, der zur Aktivierung des Entzündungsprozesses führen kann, ist die Schädigung der arteriellen Gefäßendothelzelle durch endogene oder exogene Noxen wie beispielsweise Zigarettenrauch, arterielle Hypertonie oder Hyperlipidämie (Müller and Kuhlencordt 2012).

Exemplarisch sei an dieser Stelle die Pathogenese der Arteriosklerose, bedingt durch Zigarettenrauch, näher erläutert. Das in Zigaretten enthaltene Nikotin, die toxischen Metaboliten und die über 4600 weiteren chemischen Inhaltsstoffe des Zigarettenrauchs (Ljungberg and Persson 2008) sind in der Lage das Endothel zu schädigen und einen entzündlichen Prozess zu initiieren (Chen, Lii et al. 2009). Es kommt in der Folge zur entzündlichen Aktivierung des Endothels, was zu einer Steigerung der Permeabilität und zur Makrophagen- und Leukozytendiapedese in die Gefäßwand führt. Hier kommt es nun zu einer generalisierten Umstrukturierung der Gefäßwand, zunächst mit der Ausbildung sogenannter „früher/stabiler Arteriosklerotischer Beete“ (Müller and Kuhlencordt 2012), bestehend aus sklerosierter Deckplatte und zentraler Nekrose. Im weiteren Verlauf kann sich durch z.T. mehrfache Decklattenrupturen, Thrombosen und Organisation ein „spätes/komplexes arteriosklerotisches Beet“ entwickeln (Müller and Kuhlencordt 2012). Die Toxine des Tabakrauchs führen zudem durch die Aktivierung insbesondere von Thrombozyten, zu weiteren thrombogenen Prozessen. Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass Zigarettenrauch den stärksten Risikofaktor bei der Entstehung und Progression der pAVK darstellt. Zigarettenrauch erhöht das Risiko eine pAVK zu entwickeln um das zwei- bis sechsfache. (Fowkes, Housley et al. 1992) Zudem scheint eine direkte proportionale Beziehung zwischen der Progression und Schwere der pAVK zur Anzahl der gerauchten Zigaretten zu bestehen (Fowkes, Housley et al. 1992, Criqui 2001).

Neben der Arteriosklerose können weitere Ursachen speziell im Bereich der A. poplitea zu Claudicatio intermittens Beschwerden führen. Ätiologisch sollte an eine Thrombose oder Embolie, sowie ein Entrapement⁵ der A. poplitea, eine zystische Adventitiadegeneration, ein Aneurysma oder an ein Trauma gedacht werden. Äußerst selten kann ursächlich eine fibromuskuläre Dysplasie, ein Kompressionssyndrom des Adduktorenkanals oder eine Aplasie / Hypoplasie gefunden werden (Flessenkämper, Hinterreiter et al. 2010).

Zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren, die die Manifestation oder Progression der pAVK fördern, gehören nach TASC II (Abbildung 3): Tabakkonsum, Alter, Rasse, Geschlecht, Diabetes mellitus, Hypertonie, Dyslipidämie, Hyperviskosität und Hyperkoagulabilität, Hyperhomocysteinämie, sowie chronische Niereninsuffizienz und erhöhtes C-reaktives Peptid (CRP) (Norgren, Hiatt et al. 2007).

Abbildung 3: Odds Ratio für Risikofaktoren bei Patienten mit symptomatischer pAVK (Norgren, Hiatt et al. 2007)



Diabetes mellitus stellt neben dem Rauchen einen weiteren Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer pAVK dar. Steigt der HbA1c um 1% an, erhöht sich das Risiko eine pAVK zu entwickeln um 26% (Selvin, Marinopoulos et al. 2004). Das Risiko einer Amputation ist für Diabetiker im Vergleich zu Nichtdiabetikern, am ehesten auf Grund einer oftmals mitbestehenden

⁵ Popliteales Entrapment: Muskuläre Strukturen komprimieren die Arteria Poplitea (D.G.f. Gefäßchirurgie)

Polyneuropathie und erhöhten Infektanfälligkeit, um das 5-10 fache erhöht. Es sollte daher ein HbA1c unter 7%, sowie ABI Kontrollen mindestens alle 5 Jahr angestrebt werden (American Diabetes Association 2003, American Diabetes Association 2006).

Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie stellt eine etwa 2-3 fache Risikoerhöhung für die Entwicklung einer pAVK dar. Bei diesen Patienten sollte auch bei Vorliegen eines Diabetes mellitus ein Blutdruck von <140 / 80 mmHg erreicht werden, lediglich bei Auftreten einer Niereninsuffizienz mit Proteinurie ist ein Blutdruck <130 / 80 mmHg anzustreben (Mancia, Fagard et al. 2013). Die Medikamentenauswahl sollte sich nach den jeweiligen aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften richten und wird in Kapitel 1.3.2 ausführlicher besprochen.

Abschließend muss an dieser Stelle noch auf den Risikofaktor Hyperlipidämie gesondert eingegangen werden. Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer pAVK sind erhöhtes Gesamtcholesterin, erhöhtes Low Density Lipoprotein (LDL), erhöhte Triacylglyceride (TAG), sowie ein erhöhte Lipoprotein (a). Protektive Faktoren sind ein erhöhtes High Density Lipoprotein (HDL), sowie ein erhöhtes Apolipoprotein (a-1) (Norgren, Hiatt et al. 2007).

Therapeutisch konnten initial aus Subgruppenanalysen der Heart Protection Studie Rückschlüsse auf die Vorteile einer LDL-cholesterinsenkenden Therapie für pAVK Patienten gezogen werden (Heart Protection Study Collaborative 2002). Aktuell wird symptomatischen und asymptomatischen pAVK Patienten ein LDL-Cholesterin <100 mg/dl, bei parallel bestehender KHK ein LDL-Cholesterin von <70 mg /dl empfohlen (De Backer, Ambrosioni et al. 2004, Hirsch, Haskal et al. 2006). Einen wichtigen Therapieansatz stellt neben der Modifikation und Umstellung der Ernährungsgewohnheiten beispielsweise eine Substitution mit Statinen dar (vgl. 1.3.2).

1.1.3 Untersuchung und Diagnostik

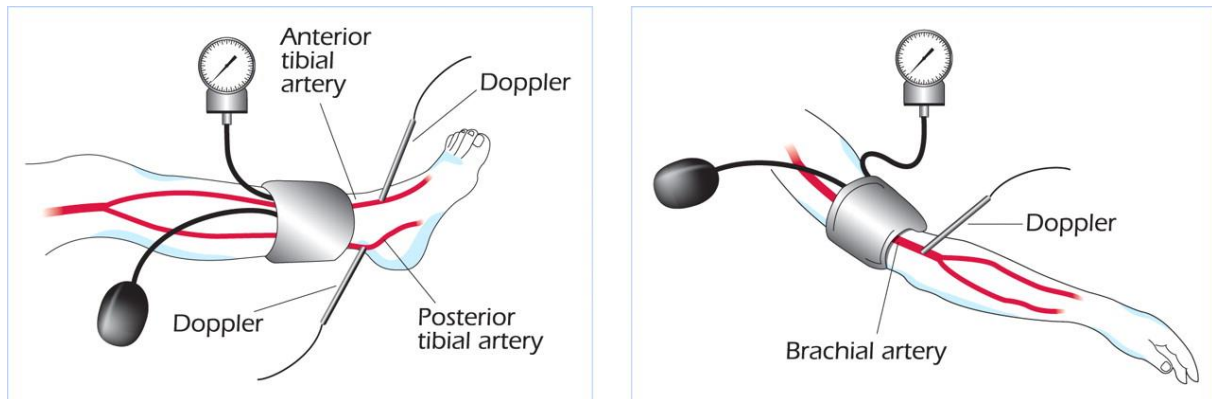
Zu Beginn der Diagnostik steht neben der Anamnese und Inspektion die fokussierte, klinische Untersuchung des Patienten. Die S3 Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Angiologie und Gefäßmedizin⁶ (2015) empfehlen die Untersuchung der typischen vaskulären Auskultations- und Palpationspunkte, sowie die Durchführung der Ratschow-Lagerungsprobe und die Prüfung der Kapillarpulse. Die Zusammenschau aus anamnestischer Claudicatio intermittens

⁶ aktualisierte Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin

Symptomatik, Pulsstatus und Auskultation lässt einen Erfassungsgrad von 84% für klinisch relevante Stenosen zu (Da Silva and Widmer 1980).

Als nächster Schritt sollte die Untersuchung des Knöchel-Arm-Index (entspr. Ankle-brachial Index [ABI]) mittels Dopplersonographie erfolgen (Abbildung 4) (Tendera, Aboyans et al. 2011)

Abbildung 4: Durchführung der ABI Messung (Tendera, Aboyans et al. 2011)



Es erfolgt die beidseitige dopplersonografische Verschlussdruckmessung der A. brachialis, A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior. Nach den Empfehlungen der internationalen Fachgesellschaften wird dann der Quotient aus höchstem Knöchelarteriendruck zu höchstem Armarteriendruck gebildet (Resnick, Lindsay et al. 2004). Der Druckindex wird aus systolischem Knöchelarterien Verschlussdruck zu systolischem Armarterien Verschlussdruck gebildet. Neuere Daten weisen allerdings darauf hin, dass sich die Sensitivität für pAVK möglicherweise erhöhen lässt, wenn der niedrigste gemessene Wert der Knöchelarteriendrucke verwendet wird (Schroder, Diehm et al. 2006). Die Diagnose einer hämodynamisch relevanten pAVK wird ab einem ABI $<0,9$ gestellt (vgl. 1.1.1. Tabelle 1).

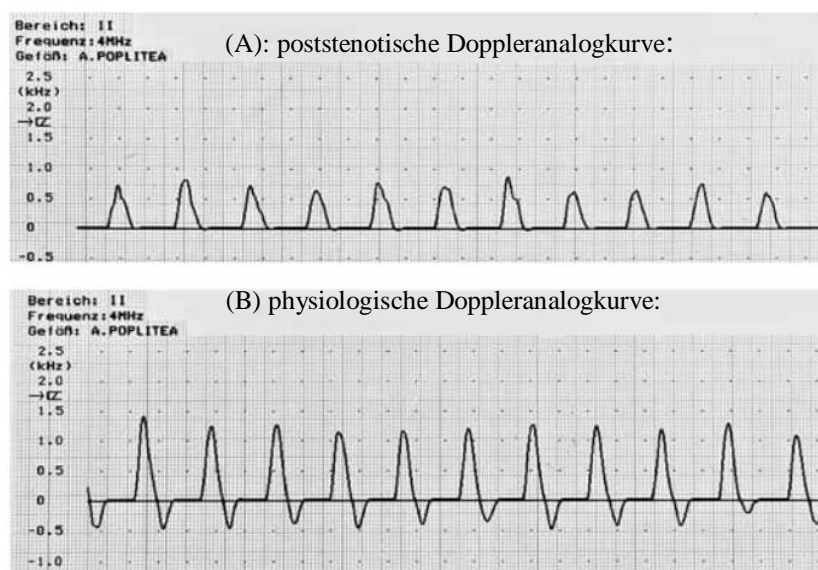
Reduzierte Werte ($<0,9$) sind zudem mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität vergesellschaftet (Fowkes, Price et al. 2010), aber auch Patienten mit stark erhöhten ABI ($>1,4$) Werten zeigen eine erhöhte Mortalität (Criqui, McClelland et al. 2010).

Die einmalige Messung eines ABI $<0,8$ bzw. die dreimalige Messung eines ABI $<0,9$ weist einen hohen positiven prädiktiven Wert von $\geq 95\%$ auf (Stoffers, Kester et al. 1996) und stellt sich mit einer Sensitivität und Spezifität zwischen 79%-96% (Lijmer, Hunink et al. 1996) in Kombination mit Anamnese und körperlicher Untersuchung als geeignete, nichtinvasive

Screeningmethode für klinisch relevante Stenosen dar. Zudem konnte ebenfalls gezeigt werden, dass ein ABI $> 1,1$, bzw. die dreimalige Messung von Werten $> 1,0$ mit einem negativ prädiktiven Wert von $\geq 99\%$ einhergeht (Stoffers, Kester et al. 1996).

Patienten mit ABI Werten $\geq 1,4$ sind als spezielle Gruppe zu betrachten, da bei einigen Patientengruppen trotz des erhöhten ABI Werts auf Grund einer Gefäßkalzifikation, wie beispielsweise einer Mönckeberg Mediasklerose bei Diabetes mellitus, eine pAVK vorliegen kann. Hier kann alternativ ein reduzierter Toe-brachial Index $< 0,7$ (TBI)⁷ oder die dopplersonographisch aufgezeichnete Pulscurve (Abbildung 5) (Kopp and Ludwig 2012) Hinweise auf eine pAVK liefern. (Aboyans, Ho et al. 2008) Abbildung 5 zeigt oben eine typische monophasische, poststenotische Doppleranalogkurve, mit Abnahme der systolischen Amplitude, Zunahme der systolischen Signalbreite und fehlendem diastolischen Dip. Unten ist die gesunde Gegenseite mit Darstellung eines normalen Flussprofils der A. poplitea zu erkennen (Kopp and Ludwig 2012).

Abbildung 5: poststenotische (A) und normale (B) Doppleranalogkurve der A. poplitea (Kopp and Ludwig 2012)

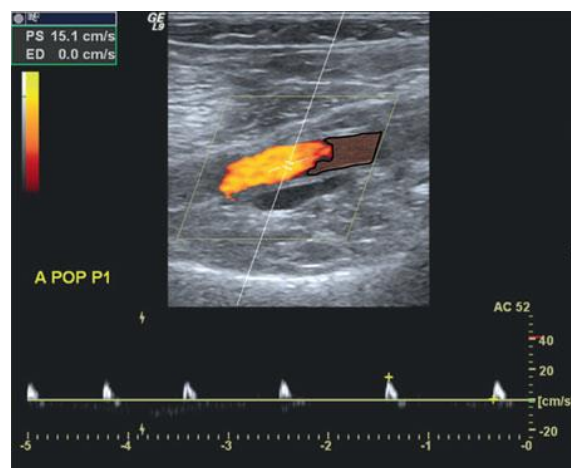


Erhärtet sich der Verdacht auf das Bestehen einer pAVK, steht als weiteres nicht invasives Diagnostikum die Duplexsonographie (entspr. Duplexultraschall [DUS]) zur Verfügung. Die-

⁷ TBI $< 0,7$ – aus: ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of AVK (2011)

ses bildgebende Verfahren ermöglicht bereits Rückschlüsse auf die Gefäßanatomie, das Strömungsverhalten des Bluts und dient der Lokalisation möglicher Stenosen oder Okklusionen. Klinisch relevante Stenosen mit einer Lumeneinengung > 50 % können mittels DUS mit einer Sensitivität > 80 % und einer Spezifität >90% diagnostiziert werden. (Collins, Cranny et al. 2007). Die Lokalisierung der flusslimitierenden Stenosen gelingt in der Regel durch einen zweidimensionalen DUS und eine farbkodierte Dopplersonografie. Der Stenosegrad kann über die Peak Systolic Velocity (PSV) und Analyse der Doppleranalogkurve bestimmt werden (Abbildung 6). Wesentlichen Einfluss auf die Aussagekraft dieses diagnostischen Verfahrens hat allerdings die Erfahrung des Untersuchers.

Abbildung 6: Vollständige Thrombose der A. poplitea mit Anschlagfluss (Bley and Kuhlencordt 2012)



Eine nahezu ebenso wichtige Rolle spielt der DUS bei Kontroll- und Verlaufsuntersuchungen nach erfolgter Intervention (Bandyk and Chauvapun 2007) oder Anlage eines Bypassgrafts (Ferris, Mills et al. 2003). Schließlich steht eine Vielzahl an weiterführenden, bildgebenden Verfahren unterschiedlicher Invasivität zur Verfügung, die sich in Sensitivität und Spezifität nur geringfügig unterscheiden (Tabelle 6) (Hahn, Kenn et al. 2000).

Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität verschiedener Verfahren in der Becken-Bein Region

Methode:	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
<i>CTA</i>	91-94	95-100
<i>MRA</i>	93-98	97-99
<i>DUS</i>	88-97	95-99

Tab. 6: CTA: computertomographische Angiographie, MRA: Magnetresonanztomographie, DUS: Duplexultraschall

Die computertomographische Angiographie (CTA) stellt ein hochauflösendes, schnell durchzuführendes und sowohl hoch sensitives, als auch hoch spezifisches bildgebendes Verfahren dar (Met, Bipat et al. 2009). Abbildung 7 zeigt eine kontrastmittelverstärkte CTA mit Verschluss der A. poplitea im Bereich des P II Segments, Abbildung 8 (Coenegracht, Rigauts et al. 2002) stellt eine dreidimensionale Rekonstruktion eines CTA Datensatzes der Poplitealregion dar. Mit modernen digitalen Rekonstruktionsverfahren ist es zudem möglich, dreidimensionale Bilder der gesamten arteriellen und venösen Strombahnen zu erstellen. Allerdings kann eine CTA auf Grund der Strahlenexposition, der nephrotoxischen Kontrastmittelexposition und der im Vergleich zur DUS hohen Kosten nicht zum pAVK Screening eingesetzt werden.

Abbildung 7: CT Angiographie mit Verschluss der rechten A. poplitea (Pfeil)



Abbildung 8: 3-D Rekonstruktion (Coenegracht, Rigauts et al. 2002)



Die Magnetresonanztomographie (MRA) mit oder ohne Kontrastmittelverstärkung nimmt einen zunehmend größeren Stellenwert in der Darstellung des vaskulären Systems ein. Studien zeigen, dass KM-MRA Untersuchungen der unteren Extremität eine nahezu gleiche Sensitivität und Spezifität wie die invasive, digitale Subtraktionsangiographie (DSA) aufweisen (Quinn, Sheley et al. 1998). Auf Abbildung 9 (Knipe and Dixon 2015) ist mittels MRA ein thrombotischer Verschluss der linken A. poplitea zu sehen. Allerdings bestehen die üblichen Kontraindikationen für MRT Untersuchungen, wie beispielsweise implantierte nicht MRT taugliche Schrittmachersysteme. Zudem sollte auf die Applikation von gadoliniumhaltigen KM bei stark eingeschränkter Nierenfunktion auf Grund einer möglichen nephrogenen systemischen Fibrose wenn möglich verzichtet werden.

Abbildung 9: MRA der A. poplitea (Knipe and Dixon 2015)



Zuletzt muss noch auf die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) eingegangen werden. Die DSA stellt hinsichtlich Genauigkeit und Übersichtlichkeit den Goldstandard dar (Bley and Kuhlencordt 2012, DGFA/DGFG 2015). Allerdings wird die DSA für rein diagnostische Fragestellungen von den oben aufgeführten, ebenso hoch sensitiven und spezifischen und weniger invasiven Verfahren abgelöst. Dennoch spielt die DSA bei der Diagnostik von In-Stent Restenosen weiterhin eine zentrale Rolle, wenngleich die CTA eine diagnostische Alternative darstellt. (Bley and Kuhlencordt 2012). Ein klarer Vorteil der Angiographie ist die Kombination aus Diagnostik und der Möglichkeit einer interventionellen Revaskularisierung in einer Sitzung. Abbildung 10 (Coenegracht, Rigauts et al. 2002) zeigt eine angiographische Darstellung der A. poplitea. Es kommt ein vollständiger Abbruch der Arterie (Markierung) zur Darstellung.

Nachteile des Verfahrens sind jedoch die Exposition gegenüber radioaktiver Strahlung, die Applikation von jodhaltigen und nephrotoxischen KM mit möglichem konsekutivem kontrastmittelinduziertem Nierenversagen, allergische Reaktionen sowie Blutungen, Aneurysmata und Fistelbildung. Daten konnte eine komplikationsassoziierte Mortalität von 0,16 % zeigen (Norgren, Hiatt et al. 2007).

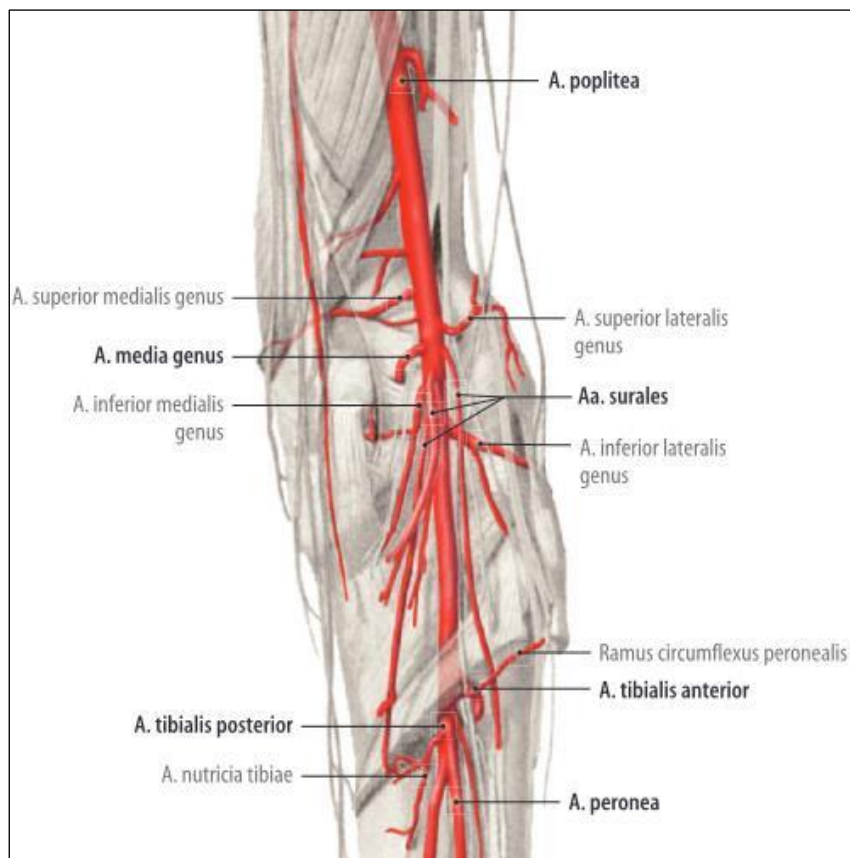
Abbildung 10: Angiographie der A. poplitea (Coenegracht, Rigauts et al. 2002)



1.2 Anatomie der femopoplitealen Region

Anatomisch geht die A. poplitea im Hiatus adductorius aus der A. femoralis superficialis hervor und tritt zusammen mit dem N. fibularis communis, dem N. tibialis und der V. poplitea in die Fossa poplitea ein. Die Fossa poplitea wird kranial/medial von den Mm. semitendinosus et semimembranosus, kranial/lateral vom M. biceps femoris und kaudal von den Köpfen des M. gastrocnemius begrenzt. Im weiteren Verlauf (Abbildung 11) (Tillmann, Sperlich et al. 2010) gibt die A. poplitea kleiner Äste zur Versorgung der ischiokruralen Muskulatur, sowie der Aa. superiores medialis et lateralis genu und der A. media genus ab. Es folgt der Abgang der beiden Aa. inferior medialis et lateralis genu. Kurz vor dem Durchtritt unter dem Sehnenbogen des M. soleus gehen noch zwei kräftige Aa. surales zur Versorgung der Gastroknemiusköpfe ab. Schließlich teilt sich die A. poplitea an der Trifurkation in die A. tibialis posterior, A. tibialis anterior und A. fibularis auf (Wurzinger 2007).

Abbildung 11: Anatomie der Fossa Poplitea (Tillmann, Sperlich et al. 2010)



Funktionell kann die A. poplitea in drei Segmente (P1-P3) (Lammer 2000) aufgeteilt werden (Abbildung 12):

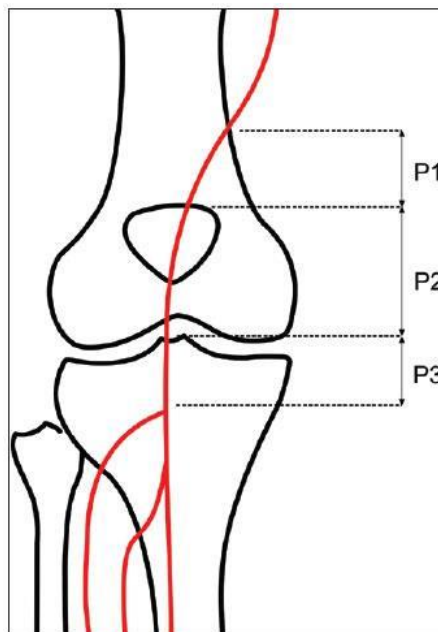
Das Segment P1 verläuft vom Hiatus adductorius bis zum Abgang der beiden Aa. superiores medialis et lateralis genu. Vor allem in diesem Bereich der A. poplitea inserieren mögliche Kollateralgefäße aus der A. femoralis profunda bei Stenosen oder Okklusionen der A. femoralis superficialis. Zudem bilden sich in diesem Segment auf Grund der mechanischen Belastung, der umgebenden Muskulatur und dem Austritt aus dem Adduktorenkanal am häufigsten Stenosen (Nikol 2011).

Es schließt sich das Segment P2 an, das bis zu den Aa. inferior medialis et lateralis genu reicht, und bei Flexion im Kniegelenk gebeugt wird.

Das letzte Segment P3 befindet sich zwischen Aa. inferior medialis et lateralis genu und der Trifurkation. Dieses Segment ist funktionell wichtig, da Obstruktionen dieses Gefäßabschnitts zu Verschlüssen der Trifurkation und der proximalen Wadenarterien führen können

Insgesamt sind anatomische Variationen der A. poplitea meistens im Segment P3 mit 8% relativ häufig, es findet sich vor allem ein höherer Abgang der A. tibialis anterior (Lammer 2000).

Abbildung 12: Segmente der A. poplitea (P1-P3) (Rodrigues, Metzger et al. 2014)



1.3 Therapie der femopoplitealen pAVK

1.3.1 Allgemeine Therapieprinzipien

Insgesamt gibt es eine Vielzahl an Empfehlungen zur Basistherapie der pAVK für verschiedenste Patientengruppen. An erster Stelle steht in den verschiedenen Leitlinien und Empfehlung allerdings die Senkung des allgemeinen kardiovaskulären Risikoprofils (vgl. 1.1.2) (DGFA/DGFG 2015). So spielt absolute Nikotinkarenz, gegeben falls mit professioneller und medikamentöser Unterstützung, eine zentrale Rolle. (Tendera, Aboyans et al. 2011) Des Weiteren wird ausreichend tägliche Bewegung von mindestens 30 Min / Tag, die Vermeidung von Übergewicht, bzw. ein normaler Body Mass Index (BMI) von $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ und die Umstellung auf mediterrane Ernährung empfohlen (Graham, Atar et al. 2007). Zudem sollten engmaschige Kontrollen von Blutzucker, Blutfetten und Blutdruck, jeweils mit ggf. leitliniengerechter Therapie, erfolgen. Auch eine antithromboytäre Therapie muss in Erwägung gezogen werden. Schließlich gilt es in der Zusammenschau der Klinik, der Ergebnisse der verschiedenen diagnostischen Verfahren und dem Patientenwillen eine mögliche interventionelle oder gefäßchirurgische Therapieoption zu erwägen (Norgren, Hiatt et al. 2007).

Darüber hinaus spielt das Gehtraining eine weitere zentrale Rolle in der nichtmedikamentösen Therapie der symptomatischen pAVK. Allgemein kann durch regelmäßiges Training die Gehstrecke um 50-200% gesteigert werden (Katzel, Sorkin et al. 2001). Die besten Ergebnisse konnten erzielt werden, wenn das Training beaufsichtigt, in relativ kurzen und intensiven Trainingseinheiten durchgeführt wurde (Gardner and Poehlman 1995). Um optimale Ergebnisse zu erzielen, sollte sich ein Trainingsprogramm initial über 3 Monate erstrecken, mit 3 Trainingseinheiten pro Woche zu je 30-60 Minuten, und mit steigender Laufbandintensität durchgeführt werden (Hiatt, Wolfel et al. 1994). Um optimale Ergebnisse zu erzielen ist die Fortführung des Gehtrainings auch nach Beendigung der beaufsichtigten und angeleiteten Trainingseinheiten unabdingbar.

1.3.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie von Patienten mit vor allem atherosklerotisch bedingter pAVK spielt neben der interventionellen oder gefäßchirurgischen Therapie eine wichtige Rolle zur Vermeidung von Komplikationen, Krankheitsprogress und Symptomlinderung.

Zur Unterstützung bei der Beendigung des zentralen Risikofaktors für die pAVK, dem Nikotinkonsum, stehen zur supportiven Therapie verschiedene Medikamente zur Verfügung. (Steinberg, Greenhaus et al. 2009). Neben der Nikotin-Substitutionstherapie kann die Verschreibung von Bupropion⁸ (Zyban®) oder Varenicline⁹ (Champix®) besonders bei stark nikotinabhängigen Patienten¹⁰ sinnvoll sein (Cahill, Stevens et al. 2013). Alle drei Medikamente gelten zur Therapie von Patienten mit pAVK als sicher (Aboyans, Thomas et al. 2010).

Neben diesen supportiv wirksamen Medikamenten finden sich eine Reihe Wirkstoffe, die einen direkten Einfluss auf den Gefäßtonus besitzen, und damit vor allem die Symptomatik einer pAVK reduzieren. So führt Cilostazol¹¹ (Pletal®), je nach Dosierung, zu einer Verlängerung der Gehstrecke um 35-100 Meter (Momsen, Jensen et al. 2009) und zu einer Verbesserung der Lebensqualität (O'Donnell, Badger et al. 2009). Studienergebnisse weisen zudem darauf hin, dass Cilostazol in Kombination mit Acetylsalicylsäure zu einer signifikanten Reduktion von Restenoseraten nach koronarer (Lee, Ahn et al. 2013) oder peripherer Intervention (Iida, Yokoi et al. 2013) bei Hochrisikopatienten führen kann. Naftidrofuryl¹² (Dusodril®) stellt ein weiteres symptomlinderndes Medikament dar, das die Gehstrecke um bis zu 26% im Vergleich zu Placebo erhöhen kann (Lehert, Comte et al. 1994). Aktuelle Diskussionen weisen allerdings auf die nicht unerheblichen Risiken, v.a. kardiovaskulärer Komplikationen der Therapie mit Naftidrofuryl hin (Arzneitelegramm 2010). Schließlich gilt es in diesem Zusammenhang noch Pentoxifyllin¹³ (Claudicat®) anzuführen, das zwar in den aktuellen Leitlinien

⁸ Bupropion: Antidepressivum: Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer

⁹ Varenicline : Partialagonist am $\alpha_4\beta_2$ -nikotinerger Acetylcholinrezeptor Pfizer Pharma. (2015). "Fachinformation CHAMPIX." Retrieved 25.08.2015, from https://www.pfizermed.de/fileadmin/produkt Datenbank/pdf/009995_freigabe.pdf.

¹⁰Screening: Fagerström-Test oder Biomarker wie expiratorisches CO-Konzentration Steinberg, M. B., S. Greenhaus, A. C. Schmelzer, M. T. Bover, J. Foulds, D. R. Hoover and J. L. Carson (2009). "Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial." *Ann Intern Med* **150**(7): 447-454.

¹¹ Cilostazol: Phosphodiesterase-III-Inhibitor

¹² Naftidrofuryl : Vasodilatoren mit gefässerweiternden und thrombozytenaggregationshemmenden Eigenschaften Hackenthal, E. (1999). Periphere und zentral Durchblutungsstörung. *Pharmakologie und Toxikologie*. E. Oberdisse, E. Hackenthal and K. Kuschnisky. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag.

¹³ Pentoxifyllin: Phosphodiesteraseinhibitor

nicht empfohlen wird (Aboyans, Ricco et al. 2017), aber zu einer Erhöhung der Gehstrecke um bis zu 60 Meter führen kann (Momsen, Jensen et al. 2009).

Zur Therapie einer möglichen Dyslipidämie steht neben der Umstellung der Ernährungsge-
wohnheiten eine Reihe an lipidsenkenden Medikamenten zur Verfügung. Bei unter anderem
bestehender inverser Korrelation zwischen Höhe des LDL Spiegels und gemessenem ABI bei
Patienten mit Erstdiagnose einer pAVK (Daskalopoulou, Pathmarajah et al. 2008) zielt die se-
kundärprophylaktische medikamentöse Therapie in erster Linie auf die messbare Senkung des
LDL Cholesterins ab. So konnte in der Heart Protection Studie 2002 nachgewiesen werden,
dass die Einnahme von Simvastatin die Mortalität bei Patienten mit symptomatischer pAVK
senken kann, und das Risiko für das Auftreten von sog. major vascular events¹⁴ sinkt (Heart
Protection Study Collaborative 2002). Es sollte laut den Leitlinien der European Society of
Cardiology (ESC) bei allen Patienten mit pAVK mindestens ein LDL-Cholesterin < 100
mg/dl erreicht werden, optimaler Weise sollte der Wert bei < 70 mg/dl liegen (Tendera,
Aboyans et al. 2011).

Ist eine Senkung auf diese Werte nicht möglich, sollte zumindest eine Reduktion des LDL-
Cholesterins um 50 % angestrebt werden (Reiner, Catapano et al. 2011). Hierfür stehen ver-
schiedene Medikamentengruppen zur Verfügung, wobei als Erstlinientherapie die Gruppe der
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine) empfohlen werden, und erst bei Nichterreichen
der Zielwerte eine Kombination / Substitution mit anderen Medikamentengruppen wie, Fibra-
ten, Austauschharzen oder Cholesterinresorptionshemmern (z.B. Ezetimib) empfohlen wird
(Weizel 2012). Die Therapie mittels Statin hat neben dem Einfluss auf die oben genannten all-
gemeinen Risiken scheinbar auch direkten Einfluss auf die Verbesserung der maximalen Geh-
strecke von Patienten mit symptomatischer pAVK. Die Gehstrecke kann sich unter der Thera-
pie mit Statinen im Durchschnitt um 50 bis maximal 160 Meter verlängern (Momsen, Jensen
et al. 2009).

Eine weitere wichtige Säule der medikamentösen Therapie einer pAVK, respektive der Prä-
vention von kardiovaskulären Komplikationen, stellen Thrombozytenaggregationshemmer,

¹⁴major vascular events: nonfatal myocardial infarction or coronary death, non-fatal or fatal stroke, coronary or noncoronary revascularisation Heart Protection Study Collaborative, G. (2002). "MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial." *Lancet* **360**(9326): 7-22.

bzw. die antithrombozytäre Therapie dar. Allgemein senken Thrombozytenaggregationshemmer wie z.B. low-dose¹⁵ Acetylsalicylsäure (Aspirin®, ASS®) die Inzidenz an vaskulär bedingten Todesfällen und nicht tödlich verlaufenden Herzinfarkten oder Schlaganfällen um 23% (Antithrombotic Trialists, Baigent et al. 2009). Die *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk for Ischaemic Events* (CAPRIE) Studie verglich 1996 im Weiteren die Wirksamkeit von Aspirin im Vergleich zu dem ADP Rezeptor -P₂Y₁₂ Inhibitor Clopidogrel (Plavix®). In einer 6452 Patienten umfassenden Untergruppe, die unter pAVK der unteren Extremität leiden, konnte eine vergleichbare Inzidenz von 3,7% (Clopidogrel) und 4,9% (Aspirin) an major vacular events¹⁴ sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe festgestellt werden (CAPRIE Steering Committee 1996). Allgemein wird nach den TASC II Leitlinien Patienten mit symptomatischer pAVK, oder einer asymptomatischen pAVK in Kombination mit einer anderen kardiovaskulären Begleiterkrankung die Einnahme von antithrombozytären Medikamenten empfohlen (Norgren, Hiatt et al. 2007). Eine duale Plättchenhemmung sollte auf Grund des geringen Nutzens bei deutlich erhöhtem Blutungsrisiko für Patienten mit pAVK (Bhatt, Fox et al. 2006) nur temporär nach einer durchgeführten Intervention unter sorgfältiger Nutzen-Risikoabwägung erfolgen (DGFA/DGFG 2015). Ein direkter Effekt von antithrombozytär wirksamen Medikamenten auf die Symptomatik der pAVK wird aktuell zwar angenommen (Momsen, Jensen et al. 2009), ist bisher aber nicht ausreichend belegt.

Die spezifischen Auswirkungen eines Diabetes mellitus auf eine bestehende pAVK sind bisher nicht ausreichend untersucht. Klar ist, dass Diabetes mellitus ein Risikofaktor für die Entwicklung einer pAVK darstellt (vgl. 1.1.2). Allerdings liegen bei Patienten mit Diabetes mellitus oftmals eine Reihe an weiteren Risikofaktoren, wie Dyslipidämie, Rauchen oder Übergewicht vor. In den Leitlinien der American Diabetes Association wird als allgemeines Therapieziel ein HbA1c <7% empfohlen, allerdings sollte wenn möglich ein individuelles HbA1c Ziel festgelegt werden, das möglichst nahe an einen normale HbA1c Wert von 6% heranreicht (American Diabetes Association 2006).

Bezüglich der Behandlung der arteriellen Hypertonie als weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer pAVK sind Blutdruckziele von <140 / 80 mmHg (Mancia, Fagard et al. 2013) und bei Auftreten einer Niereninsuffizienz mit Proteinurie, beispielweise im Rahmen einer diabetischen Nephropathie, <130 / 80 mmHg anzustreben (Mancia, Fagard et al. 2013). Es stehen mehrere Medikamentengruppen zur Verfügung, wobei innerhalb der typischen Erstlinienmedikamente insbesondere Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) neben

¹⁵ low-dose Aspirin: 75-150 mg

der Blutdrucksenkung einen direkten Einfluss auf eine Risikoreduktion für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse¹⁶ bei Hochrisikogruppen zu haben scheinen. So bewirkte Ramipril (Delix®) bei Patienten mit symptomatischer pAVK, ohne bekannt eingeschränkte kardiale Pumpfunktion, innerhalb der Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Studie eine Abnahme von kardiovaskulären Ereignissen¹⁶ um 25% (Yusuf, Sleight et al. 2000). Die ONTARGET¹⁷ Studie bescheinigte dem Angiotensin-Rezeptorantagonist (AT1-Antagonist, sog. Sartane) Telmisartan (Micardis®) innerhalb der oben genannten Patientengruppe den gleichen protektiven Effekt wie Ramipril (Yusuf, Teo et al. 2008). Diese Daten lassen darauf schließen, dass Patienten mit symptomatischer pAVK und Hypertonie von einer Behandlung mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten profitieren. Schließlich ist anzumerken dass kardioselektive Betablocker in der Behandlung vor allem von Patienten mit pAVK und durchgemachtem Myokardinfarkt angewendet werden können. Es konnte bei der Anwendung von Betablockern bei Patienten mit symptomatischer pAVK weder eine Verkürzung der maximalen Gehstrecke, noch eine Zunahme von Claudicatio intermittens Symptomen gezeigt werden (Radack and Deck 1991).

1.3.3 Revaskularisierung

Die Entscheidung über das richtige Revaskularisationsverfahren sollte immer im Einzelfall und wenn nötig interdisziplinär getroffen werden. Die in Kapitel 1.1.1 dargestellte TASC II Klassifikation kann aber als eine wertvolle Entscheidungshilfe zur weiteren Therapieplanung dienen. Allerdings ist weder in den TASC II Kriterien, noch in den ESC Leitlinien der popliteale Gefäßabschnitt eigens klassifiziert. Weiterhin stellen die besonderen biomechanischen Kräfte im Bereich des femopoplitealen Segments eine große Herausforderung an das Revaskularisationsverfahren dar.

Eine kleine Studie an Leichen konnte zeigen, dass sich die A. Poplitea, ähnlich der A. femoralis superficialis (AFS) bei Bewegung um bis zu 14% verkürzt, und zusätzlich starke Torsions, Rotations- und Kompressionskräfte auf das Gefäß einwirken (Smouse 2004). Diese Tatsachen können zu Problemen und Komplikationen bei Katheterinterventionen vor allem

¹⁶ cardiovascular events: myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes Yusuf, S., P. Sleight, J. Pogue, J. Bosch, R. Davies and G. Dagenais (2000). "Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators." *N Engl J Med* **342**(3): 145-153.

¹⁷ ONTARGET: The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

mit Stentimplantation führen und das Risiko für beispielsweise Restenosen oder Stentfrakturen bis hin zu Separation von Stentfragmenten deutlich erhöhen (Scheinert, Scheinert et al. 2005). Studien im Bereich der AFS konnten außerdem eine verstärkte inflammatorische Reaktion des Gefäßes auf endovaskuläre Manipulationen wie PTA oder Stentimplantation zeigen, was ebenfalls zu einem erhöhten Restenoserisiko führt. Serummarker wie CRP, Fibrinogen oder Serum-Amyloid sind nach Stentimplantation in die AFS im Vergleich zu Stentimplantation in die Beckenarterien oder Karotiden signifikant erhöht (Schillinger, Exner et al. 2002). Das Restenoserisiko korreliert direkt mit der Höhe dieser reaktiven Entzündungsparameter nach Katheterintervention (Schillinger, Exner et al. 2002).

Zudem lässt die Studienlage für Patienten mit milder bis moderater pAVK der unteren Extremität nur bedingt Schlüsse über den langfristigen Vorteil einer alleinigen Revaskularisation im Vergleich zu einem betreuten Training mit bestmöglicher medikamentöser Therapie zu, abgesehen von einem schnelleren Eintritt der Symptomverbesserung nach einer Revaskularisation (Spronk, Bosch et al. 2009). Allerdings zeigt die Kombination aus interventioneller Revaskularisation mittels perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) begleitet von einem betreutem Training und optimaler medikamentöser Therapie, in einer allerdings relativ kleinen Studie mit 92 eingeschlossenen Patienten mit femopoplitealer Läsion, einen signifikanten Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe ohne PTA. Die Wahrscheinlich nach zwei Jahren eine Gehstrecke über 200 Meter zu erlangen betrug in der PTA Gruppe 63% gegenüber 22% in der Kontrollgruppe (Greenhalgh, Belch et al. 2008). Folglich sollte immer ein multimodales Konzept mit intensiver Nachbetreuung, Patientenschulung und regelmäßigen Nachuntersuchungen, sowohl durch das behandelnde Gefäßzentrum als auch durch niedergelassene Ärzte, sichergestellt werden. Bei Vorliegen einer kritischen Ischämie¹⁸ im Bereich der unteren Extremität gilt die Revaskularisation als obligates Verfahren (Rutherford, Baker et al. 1997, Hirsch, Haskal et al. 2006, Norgren, Hiatt et al. 2007).

Es steht eine Auswahl an möglichen Techniken zur Revaskularisation der femopoplitealen Gefäßregion zur Verfügung, die sich in katheterinterventionell-endovaskuläre und chirurgische Techniken unterteilen lassen. So zählen zu den gängigen interventionellen Verfahren die PTA, ggf. mittels medikamentenbeschichtetem Ballon (entspr. drug eluting balloon [DEB]) oder mit Implantation eines Stents. Außerdem kommen ablativ Verfahren wie die Excimer-Angioplastie und die Atherektomie zur Anwendung. Zu den akzeptierten chirurgischen Eingriffen zählen unter anderem der alloplastische Gefäßersatz oder der autologe Venenbypass.

¹⁸ ab Stadium III nach Rutherford

(Debus and Gross-Fengels 2012). Möglich sind auch chirurgisch- interventionelle Kombinationstechniken, sogenannte Hybridoperationen. Es steht noch eine Reihe an anderen Methoden zur Verfügung, die allerdings an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt werden.¹⁹

Für die Indikationsstellung und die Auswahl des am besten für den einzelnen Patienten geeigneten Verfahrens bei femoropoplitealen Läsion kann man sich, wie bereits erwähnt an den TASC II Kriterien (vgl. Tabelle 7) orientieren (Norgren, Hiatt et al. 2007). Zudem müssen vor allem in den klinischen Grenzbereichen mit milder Symptomatik (Grad 1 - 2 nach Rutherford) die Lebensumstände und der individuelle Leidensdruck des Patienten berücksichtigt werden. Eine interventionelle Behandlung von asymptomatischen Patienten wird aktuell nicht empfohlen (DGFA/DGFG 2015). In die Erstellung des Therapieplans sollte somit also die genaue anatomische Lokalisation und die Länge der Stenose, sowie das Beschwerdebild und das Alter des Patienten einfließen (Flessenkämper, Hinterreiter et al. 2010).

Tabelle 7: Überblick TASC II Empfehlungen

TASC II Empfehlungen für femoropopliteale Läsionen

TASC A	endovaskuläre Therapie
TASC B	überwiegend endovaskuläre, ggf. chirurgische Therapie
TASC C	überwiegend chirurgische, ggf. endovaskuläre Therapie
TASC D	chirurgische Therapie

¹⁹ Weiterführende Literatur: Debus, E. S. and W. Gross-Fengels (2012). Operative und interventionelle Gefäßmedizin. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag.

1.4 Interventionelle Therapie der femopoplitealen pAVK

1.4.1 Perkutane transluminale Angioplastie

Die erstmalige Durchführung einer PTA der AFS ist im Jahr 1964 an der Oregon Health and Science University beschrieben. Charles T. Dotter und Melvin P. Judkins behandelten am 16.01.1964 eine lokalisierte Stenose der AFS bei einer 82-jährigen Patientin mit kritischer Beinischämie. Durch die Anwendung eines konzentrischen Teflonkatheters konnte die Stenose erfolgreich dilatiert, und eine Amputation vermieden werden. Sie beschrieben diese neue Technik 1964 in dem Artikel „*Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application*“ in der Fachzeitschrift *Circulation* (Dotter and Judkins 1964).

Die erste Ballondilatation erfolgte durch den deutschen Kardiologen und Angiologen Andreas Grüntzig mit einem selbst entwickelten Doppellumenkatheter und einem Ballon aus Polyvinylchlorid (PVC) 1974 zunächst am Tiermodell. Die erste erfolgreiche Ballondilatation eines Herzkranzgefäßes²⁰ (Gefäß: left anterior descending, entspr. LAD) führte Grüntzig 1977 im Rahmen einer Bypassoperation in Zürich durch. Erstmals publiziert wurde diese neuartige Technik 1979 im *New England Journal of Medicine* in dem Artikel „*Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty*“ (Grüntzig, Senning et al. 1979).

Durch die konsequente Weiterentwicklung der Technologie kann heute in Gefäßzentren mit ausreichender Expertise eine interventionelle Versorgung von Stenosen im Bereich der unteren Extremität mit einer Erfolgsrate von über 95% zuverlässig durchgeführt werden (Muradin, Bosch et al. 2001). Zudem konnten in Studien auch bei kompletter Gefäßokklusion Rekanalisationsraten, beispielsweise durch subintimale Angioplastie (vgl. Abbildung 14) von über 85% gezeigt werden (London, Srinivasan et al. 1994). Tabelle 8 zeigt die Offenheitsraten verschiedener Läsionsarten nach PTA mit oder ohne Stentversorgung (Norgren, Hiatt et al. 2007).

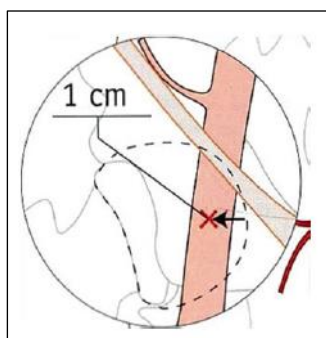
²⁰ PTCA: perkutane transluminale coronare Angioplastie

Tabelle 8: Langzeit Ergebnisse nach Dilatation

Intervention	Offenheitsraten [%]:		
	nach 1 Jahr	nach 3 Jahren	nach 5 Jahren
PTA: Stenose	77	61	55
PTA: Okklusion	65	48	42
PTA + Stent: Stenose	77	66	
PTA + Stent: Okklusion	73	64	

Das allgemeine Prinzip der PTA beruht auf einer drahtgeführten Aufweitung des erkrankten Gefäßabschnitts mittels Ballon, und dem Aufbrechen der arteriosklerotischen Plaques durch die exzentrische Dehnung der Gefäßwand oder durch die Schaffung eines neuen Gefäßlumens. Der Zugang zum Gefäßsystem erfolgt in der Regel durch eine Crossover-Punktion nach Seldinger unter Lokalanästhesie, und das Einbringen eines Schleusensystems in die Arteria femoralis communis (AFC). Die Punktion sollte etwa 2 cm distal des Leistenbandes erfolgen (Abbildung 13), das zwischen Spina iliaca anterior superior und Symphyse verläuft. Um eine zu distale Punktion der Arteria femoralis profunda (AFP) oder der AFS zu vermeiden, kann der Femurkopf als anatomische Landmarke dienen, der optimale Punktionsort liegt hier etwa im mittleren Drittel (Storck and Kranckenberg 2012).

Abbildung 13: Punktionsort AFC (Storck and Kranckenberg 2012)

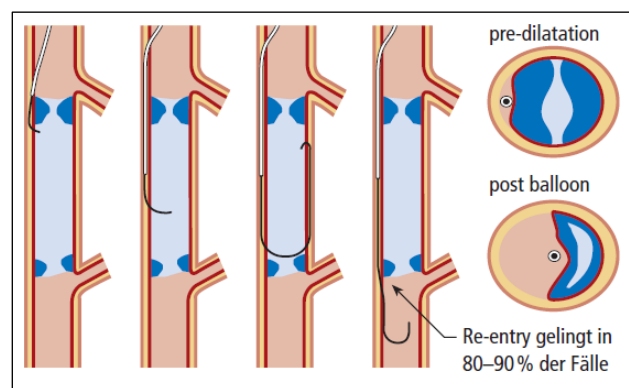


Der Crossover-Zugang am kontralateralen Bein ist meist technisch einfacher durchzuführen als der ipsilaterale antegrade Zugang und mit einer signifikant niedrigeren punktionsassoziierten Komplikationsrate behaftet (Wheatley, Mansour et al. 2011). Zudem kann im Vergleich zum antegraden Zugang eine komplette Angiographie der Becken-Beinregion durchgeführt werden. Schließlich wird nach Abschluss der Sitzung und nach Schleusenzug die Kompression am „gesünderen“ Bein durchgeführt. Alternativ kann der Zugang auch über die Arteria

Brachialis erfolgen. Bei schwierigen Gefäßverhältnissen wie etwa stark arteriosklerotisch veränderten Gefäßen, kann eine präinterventionelle Darstellung des Punktionsbereichs Mittels DUS, oder eine radiologisch kontrollierte Punktion „unter Sicht“ erfolgen. Mögliche Komplikationen der Punktion sind die Ausbildung eines Aneurysma spurium, ggf. mit retroperitonealem Hämatom, eine Plaqueruptur mit Embolisation oder die Ausbildung einer Dissektion mit folgender Stenose oder Gefäßverschluss (Storck and Kranckenberg 2012).

Nach der arteriellen Punktion und dem Einbringen eines Schleusensystems, in der Regel mit einer Größe von 4-8 French²¹ (Fr.) (entspr. Charrière [Ch.]), wird das Crossover Manöver am besten mit einem weichem, gleitendem Führungsdraht und einem Crossover-Katheter (z.B. Judkin-, IMA-, ggf. Hook-Katheter) durchgeführt. Es folgt typischer Weise das Einwechseln eines steifen Drahts und das Einbringen einer 45cm -55 cm, in der Regel spiralverstärkten 6-8 Fr. Schleuse. Es folgt die Passage des Führungsdrahts über die Stenose, bei kurzstreckigen Stenosen nach Möglichkeit mit intraluminaler Rekanalisation. Ist dies nicht möglich oder liegt eine langstreckige (>15cm) Stenose oder Okklusion vor, kann über einen sog. subintimalen Entry der Draht subintimal unter Bildwandlerkontrolle bis nach distal der Stenose vorgeschoben und über einen Re-Entry wieder intraluminal platziert werden (vgl. Abbildung 14) (Nikol 2011). Ist die Rekanalisation bzw. Sondierung des zu behandelnden Gefäßes gelungen, erfolgt die erneute Darstellung mit Kontrastmittel und die Dilatation Mittels Ballon, mit ggf. folgender Implantation eines oder mehrerer Stents (vgl. 1.4.2).

Abbildung 14: subintimale Passage einer Stenose (Nikol 2011)



²¹ 1 Fr. = 1 Ch. = 0,33 mm Außendurchmesser Schreiber, C., A. Al-Chalabi, O. Tanase and B. Kreymann (2009). Grundlagen der Nieren- und Leberdialyse. Medizintechnik. Lief Science Engineering. E. Wintermantel and S.-W. Ha. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag. **5**: 1532.

Spätestens seit der Publikation der THUNDER²² Studie 2008 im *New England Journal of Medicine* nimmt der drug eluting Ballon (DEB) im Rahmen der Angioplastie der unteren Extremität eine wichtige Rolle ein. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Restenose²³ oder Reintervention der Zielläsion (entspr. target lesion revascularisation [TLR]) nach 6 Monaten in der Interventionsgruppe die Mittels Paclitaxel²⁴ beschichteten DEB behandelt wurde, signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe (Tepe, Zeller et al. 2008). Die ebenfalls 2008 publizierte FemPac²⁵ Studie kam zu vergleichbaren Ergebnissen (Werk, Langner et al. 2008). Die Rate an bail-out Stenting innerhalb der Studien lag bei den meisten Studien unter 20%, und lediglich flusslimitierende Dissektionen bedurften eine Stentimplantation. Allerdings müssen für die Übertragbarkeit dieser Studienergebnisse der femoropoplitealen Interventionen auf die rein popliteale PTA mit DEB weitere Studien durchgeführt werden, bevor hier eine eindeutige Empfehlung gegeben werden kann. Auch muss die Kombination aus DEB mit Nitinol-Stent (BMS z.B. Smart®) und PTA ohne DEB mit BMS weiter untersucht werden. Die DEBATE-SFA²⁶ Studie liefert allerdings erste Hinweise auf eine mögliche Reduktion der Restenoserate und Erniedrigung der TLR bei einer Kombination aus PTA mit DEB und BMS im Bereich der AFS (Liistro, Grotti et al. 2013). Aber auch hier besteht für die Übertragbarkeit auf die A. poplitea bisher keine ausreichende Evidenz.

An dieser Stelle sei noch auf eine neuere Entwicklung hingewiesen, die Kombination aus Atherektomiekatheter und DEB, die sog. *Directional atherectomy and anti-restenotic Therapy*, (entspr. DAART). Hier konnte eine Single-Center-Studie gute Ergebnisse bei stark kalzifizierten Läsionen mit einer TLR-Rate von etwa 10 %, unter Verwendung eines TurboHawksystems® und DEB zeigen (Cioppa, Stabile et al. 2012). Die erste prospektive DEFINITIVE-AR²⁷ Pilotstudie verglich die Intervention mittels direktionalem SilverHawk®- oder TurboHawksystem® gefolgt von Paclitaxel-DEB (Paccocath®) und der alleinigen PTA mit DEB (Zeller 2014).

²² THUNDER: Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg

²³ Reduktion des Gefäßdurchmessers > 50%

²⁴ Paclitaxel: Mitosehemmung durch Inhibition der Mikrotubulus-Depolymerisation Lüllmann, L., M. Mohr and H. Hein (2010). Maligne Neoplasien und Zytostatika. Pharmakologie und Toxikologie. L. Lüllmann, M. Mohr and H. Hein. Stuttgart, Thieme Verlag. 17.

²⁵ FemPac: Femoral paclitaxel randomized pilot trial

²⁶ DEBATE-SFA: Drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery

²⁷ DEFINITIVE AR: Directional AthErectomy Followed by a PaclItaxel-Coated BallooN to InhibiT RestenosIs and Maintain Vessel PatEncy: A Pilot Study of Anti-Restenosis Treatment

Die 12 Monats follow-up Daten zeigen vor allem Vorteile der DAART gegenüber der PTA mit DEB für Stenosen > 10 cm, stark kalzifizierte Stenosen und eine Verbesserung des post-interventionellen Lumendurchmessers (Zeller, Langhoff et al. 2017). Weitere Studien für diese Interventionstechnik und die mögliche Anwendung bei Stenosen in der A. poplitea sind nicht vorhanden. Ob die Kombination aus direktonaler Atherektomie und DEB einen möglichen Therapieansatz darstellen könnte bleibt zunächst offen.

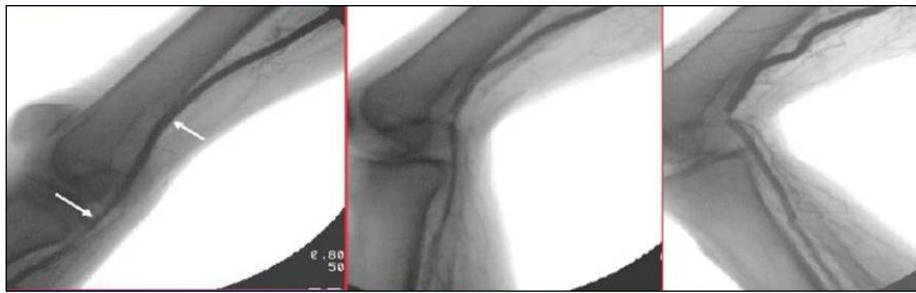
1.4.2 PTA mit Stentimplantation

Aktuell ist die Studienlage bezüglich einer PTA mit primärer oder sekundärer Stentimplantation im Bereich der A. poplitea nicht ausreichend um klare Empfehlungen zu formulieren. Auch fehlen valide Klassifikationssysteme der Läsionen dieses Gefäßes. Stenosen im poplitealen Bereich werden typischer Weise in femopoplitealen Klassifikationen geführt, die sich weitestgehend auf die Evidenz der Therapie von Gefäßläsionen der relativ gut Untersuchten AFS stützen.

Zu beachten gilt es, dass in dem am häufigsten von Stenosen betroffenen P1 Segment der A. poplitea oftmals Kollateralgefäße aus der AFP einmünden, und an dieser Stelle eine etablierte Insertionszone für optionale Bypass Operationen besteht. Diese Gegebenheiten müssen bei einer möglichen Stentimplantation in das P1 Segment oder die distale AFS unbedingt beachtet werden.

Insgesamt hat in den letzten 15 Jahren die interventionelle Versorgung von femopoplitealen Stenosen oder Verschlüssen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Wie bereits erwähnt, stellt dieser Gefäßabschnitt allerdings auf Grund seiner Biomechanik spezielle Anforderungen an die verschiedenen Verfahren (vgl. Abbildung 15). Entscheidende Faktoren, die Einfluss auf das Risiko möglicher Komplikationen wie etwa Stentfrakturen nehmen, sind vor allem Anzahl und Länge der Stents, überlappendes Stenting, sowie Gefäßkalzifizierung und Implantationstechnik (Scheinert, Scheinert et al. 2005). Stentfrakturen können nach Jaff et.al. in verschiedene Typen eingeteilt werden (Jaff, Dake et al. 2007), wobei neuere Stentgenerationen hinsichtlich möglicher Stentfrakturen zunehmend sicherer zu werden scheinen (Scheinert, Grummt et al. 2011, Schulte, Kralj et al. 2012).

Abbildung 15: Kinking der A. poplitea (Angiographie)



Zunächst kamen Stents nur im Falle eines nicht ausreichenden Ergebnisses nach PTA²⁸ als sog. bail-out Stenting oder bei Rezidivstenosen nach PTA zum Einsatz. Mit der Einführung von ballonexpandierten stainless-steel-Stents (Palmaz®) konnten zwar die Kurzzeitergebnisse einer primären Stentapplikation bezüglich des initialen Lumengewinns verbessert werden, auf Grund massiver endothelialer Proliferationen waren die Langzeitergebnisse der alleinigen Angioplastie aber nicht überlegen (Cejna, Thurnher et al. 2001). Erst mit der Entwicklung von selbstexpandierenden Nitinolstents²⁹ konnten die Langzeitergebnisse verbessert werden. Selbstexpandierende Nitinolstents (Smart®) zeigen neben einer hohen Radialkraft eine große Flexibilität, besitzen einen geringen proliferativen Reiz und scheinen für die Verwendung im Bereich der distalen AFS und A. poplitea geeignet (Henry, Amor et al. 1996). Neuere Daten zeigen signifikant niedrigere Restenoseraten auch bei primärer Stentversorgung von Stenosen der AFS mit Nitinolstents (Acin, de Haro et al. 2012). Die 2012 publizierte Langzeitergebnisse der RESILIENT³⁰ Studie zeigen ein besseres Ergebnis nach Interventionen von Stenosen <15cm im Bereich der distalen AFS und proximalen A. poplitea mit primärer Nitinolstentimplantation als die alleinige PTA (Laird, Katzen et al. 2012). Nichts destotrotz liegt die Wahrscheinlichkeit vor allem in Abhängigkeit von der initialen Läsionslänge, ob de-novo Läsion oder Restenose, für eine TLR nach 12 Monaten immer noch im Bereich von 10-20 % (Lichtenberg, Stahlhoff et al. 2013, Matsumura, Yamanouchi et al. 2013).

²⁸ verbliebene Dissektion, persistierende Reststenose >50%, Recoil Storck, M. and H. Kranckenberg (2012). Femoropoplitealer Gefäßabschnitt - Verschlusskrankungen. Operative und interventionelle Gefäßmedizin. E. S. Debus and W. Gross-Fengels. Berlin / Heidelberg Springer Verlag.

²⁹ Nitinol: Nickel-Titanium

³⁰ RESILIENT: Edwards Lifesciences Self-Expanding Stent Peripheral Vascular Disease Study

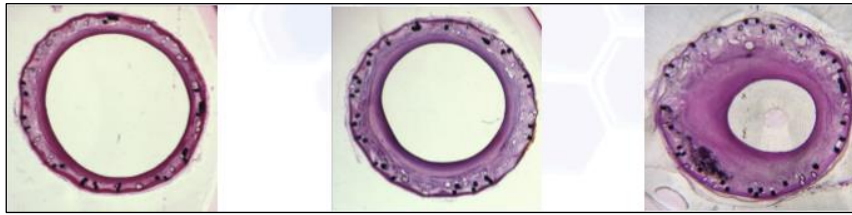
Allerdings zeigte die ETAP³¹ Studie 2013 als erste prospektiv, randomisierte Multicenterstudie speziell für Interventionen im Bereich der A. poplitea ein Jahr nach einer optimalen Angioplastie oder primärer Nitinolstentversorgung keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Offenheitsraten. Lediglich die Stentversorgung einer Läsion im Sinne eines bail-out-Stentings konnte einen signifikanten Vorteil gegenüber der alleinigen PTA aufweisen (Rastan, Krankenberg et al. 2013). Auch die aktuell publizierten Daten des 2-Jahres follow-up der ETAP Studie bestätigen die These der Autoren, für die Versorgung poplitealer Läsionen initial die optimale Ballonangioplastie der primären Stentversorgung vorzuziehen, und Stentimplantationen auf das „provisional Stenting“ zu begrenzen (Rastan, Krankenberg et al. 2015). An dieser Stelle sei allerdings auf die Entwicklung neuerer Stents hingewiesen (Supera®), für die aktuell noch keine ausreichenden Daten vorliegen (Bishu and Armstrong 2015).

Somit kann aus der aktuellen Studienlage die primäre Ballonangioplastie, ggf. mit DEB, und ggf. sekundärer Implantation eines Nitinolstents als bail-out Stenting, bei kurzen Läsionen <5 cm und nicht ausreichendem PTA Ergebnis²⁸ im Bereich des femopoplitealen Gefäßabschnitts, derzeit als das am besten validierte und aktuell empfohlene Verfahren angesehen werden (Krankenberg, Schluter et al. 2007, DGFA/DGFG 2015). Bei Läsionen > 5 cm ergibt die aktuelle Datenlage einen Vorteil für die primäre Stentangioplastie mittels Nitinolstent (Schillinger, Sabeti et al. 2006, Acin, de Haro et al. 2012). Der größte Teil der Daten bezieht sich jedoch auf die Oberschenkelregion, somit sind weitere Studien explizit für die popliteale Region für eine sichere Empfehlung allerdings unabdingbar. Die aktuellen Leitlinien empfehlen derzeit auf Basis einer einzelnen 2013 publizierten Studie (Rastan, Krankenberg et al. 2013) im Bereich der A. poplitea eine primäre PTA ohne Stentimplantation (DGFA/DGFG 2015).

Ein zentrales und bisher ungelöstes Problem der Stentimplantation in der Peripherie ist allerdings das Auftreten von In-Stent Restenosen (ISR) (vgl. Abbildung 16) und deren optimale Behandlung. Im Bereich der koronaren Stentversorgung konnte die Rate an ISR durch die Einführung von Medikamenten freisetzenden Stents (entspr. drug-eluting stents [DES]) signifikant reduziert werden (Morice, Serruys et al. 2002, Moses, Leon et al. 2003).

³¹ ETAP: Stent placement versus balloon angioplasty for the treatment of obstructive lesions of the popliteal artery

Abbildung 16: In-Stent Restenose im Tiermodell (Zhao, Nikanorov et al. 2009)



Auch weil der Anspruch an das zu implantierende Material in den unteren Extremitäten vor allem bezüglich Stabilität und Flexibilität deutlich höher ist, konnten frühe Studien keinen langfristigen Vorteil für DES bei Patienten mit pAVK zeigen. So wurden mit der Implantation von Sirolimus³² beschichteten DES in die AFS zwar signifikant bessere Kurzzeitergebnisse nach 6 Monaten erreicht als nach der Implantation eines Nitinolstents, dieser Unterschied war aber nach 12 Monaten nicht mehr nachweisbar (Duda, Bosiers et al. 2005, Duda, Bosiers et al. 2006). Erst die 2011 veröffentlichte Zilver-PTX® Single Arm Studie, die den gleichnamigen Paclitaxel beschichteten Zilver-PTX® DES mit der Implantation eines Zilver-BMS® verglich, konnten signifikant bessere 12 Monats Offenheitsraten für den DES bei TASC C / D Läsionen der femopoplitealen Region zeigen (Bosiers, Peeters et al. 2013). Für eine generelle Empfehlung für die Implantation eines DES zur Reduktion von Restenoserraten und ISR an Stelle eines BMS in die A. poplitea liegen aber ebenfalls keine ausreichenden Daten vor. Bioresorbierbare Stents / DES, die möglicherweise die Vorteile einer initialen Stabilisierung intervenierter Läsionen und der sog. „leave-nothing-behind“ Strategie kombinieren könnten, befinden sich derzeit in Entwicklung.

Für die Therapie von ISR scheinen sowohl DEB als auch DES Vorteile zu haben. So konnte eine Subgruppenanalyse der Zilver-PTX® Single Arm Studie eine TLR von 16 % nach 12 Monaten, und eine primäre Offenheit von 80 %, nach Implantation eines DES im Bereich einer ISR zeigen (Bosiers, Peeters et al. 2013). Allerdings fehlen für die Stent-in-Stent Implantation im Bereich der AFS und der A. poplitea Studiendaten bezüglich langfristiger Komplikationen und Restenosen.

Als weiterer möglicher Therapieansatz kann der DEB allein oder in Kombination mit direktonaler Atherektomie (DA) (vgl. 1.4.3) angewendet werden. Erste Daten von Stabile et al. zeigten, dass die Anwendung eines DEB bei AFS ISR mit einer primären Offenheitsrate von

³² Sirolimus (entspr. Rapamycin): Inhibitor der mTor-Kinase Lüllmann, L., M. Mohr and H. Hein (2010). Hemmung von Immunreaktionen. Pharmakologie und Toxikologie. L. Lüllmann, M. Mohr and H. Hein. Stuttgart, Thime Verlag. 19.

92% möglicherweise eine sichere und effektive Therapieoption darstellen könnte (Stabile, Virga et al. 2012). Die alleinige DA spielte in der Therapie von ISR der unteren Extremität auf Grund nicht zufriedenstellender Ergebnisse lange Zeit eine untergeordnete Rolle. In einer kleinen randomisierten und 2013 publizierten Studie wurde allerdings ein Vorteil für Laserratherektomie plus DEB gegenüber DEB allein bei Patienten mit kritischer Ischämie bei ISR im Bereich der AFS gezeigt (Gandini, Del Giudice et al. 2013). Retrospektive Studiendaten von Sixt et al. deuten auf einen Vorteil bei der Versorgung von sowohl ISR, als auch nativen Restenosen für die Kombination aus DA und DEB im Vergleich zur DA und PTA ohne DEB, hinsichtlich primärer Offenheit und TLR nach 12 Monate hin (Sixt, Carpio Cancino et al. 2013). Insgesamt ist die Therapie von ISR beispielsweise mittels Paclitaxel eluting Ballon der AFS Gegenstand aktueller Forschung (vgl. ISAR-PEBIS³³) (Ott, Cassese et al. 2017). Für eine standardisierte Therapieempfehlung müssen weitere Ergebnisse abgewartet werden. Eigene Daten für die Versorgung von ISR der A. poplitea sind aktuell nicht vorhanden.

³³ ISAR-PEBIS: Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Conventional Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis of Superficial Femoral Artery

1.4.3 Atherektomie

Bei der Atherektomie handelt es sich ebenso um ein kathetergestütztes Interventionsverfahren, das prinzipiell zur endoluminalen Abtragung von atheromatösen Stenosen genutzt werden kann. Es werden je nach Invasivität und Gefäßeröffnung geschlossene, halboffene und offene Techniken unterschieden. Es werden zwei Funktionsweisen der Atherektomiekatheter unterschieden:

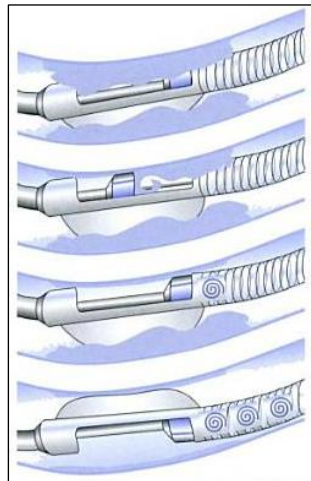
Die nahezu ausschließlich in der Kardiologie angewendeten ablativen, plaquepulverisierenden Katheter (Rotablatorsystem® - Abbildung 17) funktionieren nach dem Prinzip, durch eine rotierende Spitze das harte, sklerosierte Plaque möglichst selektiv abzutragen und die dahinter liegende, elastische Gefäßwand zu erhalten. Nach dem Wegfräsen des Plaques kann das revascularisierte Gefäß Mittels PTA gedehnt und ggf. mit einem Stent stabilisiert werden. Dieses Vorgehen kommt, wie bereits erwähnt, überwiegend in der Versorgung von nicht passierbaren Koronarstenosen zur Anwendung. (Goldy 2008)

Abbildung 17: Rotablatorsystem® (Fa. Boston Scientific)



Bei dem zweiten Verfahren handelt es sich um das exstirpative, plaqueschneidende Prinzip, dass J.B. Simpson 1985 erstmalig für koronare Interventionen beschrieb (Simpson, Johnson et al. 1985). Im Jahr 1988 folgte die Publikation zur Anwendung der Atherektomie für die periphere arterielle Verschlusskrankung (Simpson, Selmon et al. 1988). Diese Methode nach Simpson wird auch als gerichtete, oder direktionale Atherektomie bezeichnet. Hierbei wird nach Positionierung des Katheters proximal der flusslimitierenden Stenose positioniert, eine rotierende Carbiddklinge mit Hilfe eines Ballons seitlich gegen die Zielläsion gedrückt und über den zu behandelnden Bereich vorgeschoben. Die exzidierten Gewebsfragmente werden in der Katheterspitze aufgefangen (Abbildung 18). Durch einen eingebauten Rotationsmechanismus kann der Katheter anschließend neu positioniert, und die Prozedur wiederholt werden. Die Katheterspitze sollte nach etwa zwei bis drei Abrasionsvorgängen geleert werden. (Goldy 2008)

Abbildung 18: direktionale Atherektomie (Krakau and Lapp 2005)



Derzeitig gehören der SilverHawk®- und der TurboHawk®-Katheter (Abbildung 19) zu den vorwiegend verwendeten Atherektomiesystemen bei peripherer, arterieller Gefäßerkrankung.

Abbildung 19: TurboHawksystem® (Fa. Covidien)



Indikationen für die primäre DA im femopoplitealen Bereich sind vor allem hochgradig exzentrische und komplex konfigurierte Stenosen, exzentrische Restenosen und totale Gefäßverschlüsse. Erste Daten einer kleineren Kohorte (n=73) deuteten 1996 bereits darauf hin, dass die DA ähnlich hohe primäre und prozedurale Erfolgsraten wie die PTA aufweisen kann. Allerdings zeigten die 2 Jahres-Langzeitergebnisse zwar keinen statistisch signifikanten, wohl aber einen klinisch relevanten Unterschied bezüglich des klinischen Erfolgs (79% PTA und 56% DA) und angiographisch bestimmter sekundärer Gefäßoffenheit (80% PTA und 65% DA) (Tielbeek, Vroegindeweyj et al. 1996). Aktuelle Studienergebnisse bescheinigen den verschiedenen Atherektomieverfahren vor allem bei stark kalzifizierten Läsionen und Gefäßverschlüssen bei Patienten mit kritischer Beinischämie exzellente prozedurale Erfolgsraten von bis zu 99%. Zudem bedurften in der 2006 publizierte Studie von Kandzari et al. lediglich 11% der intervenierten Patienten einer zusätzliche PTA- und nur 6% einer Stentimplantation (Kandzari, Kiesz et al. 2006). Eine bereits 2004 publizierte Studie kam zu ähnlich guten prozeduralen Erfolgsraten. Die postinterventionellen Sofortergebnisse zeigten in 96% der Fälle eine Residualstenose <50% und bei 76% der Patienten < 30%. Diese Studie ließ zudem den Schluss zu, dass die primäre Atherektomie mittels SilverHawk®-Katheter nach 6 Monaten bei de-novo Läsionen zu besseren Ergebnissen führt als bei Restenosen oder ISR (Zeller, Rastan et al. 2004). Auch die DEFINITIVE-LE³⁴ Studie konnte zeigen, dass die Nutzung von DA bei kritischen Beinischämien ein sicheres Verfahren hinsichtlich prozeduraler Erfolgsrate, der Vermeidung von schwerwiegenden Komplikationen wie Amputationen mit einer primären Offenheitsrate von etwa 78% nach 12 Monaten darstellt. (McKinsey, Zeller et al. 2014).

³⁴ DEFINITIVE-LE: Determination of Effectiveness of SilverHawk Peripheral Plaque Excision (SilverHawk Device) for the Treatment of Infringuinal Vessels/Lower Extremities

Hinzu kommt, dass die Analyse der Daten der BASIL³⁵ Studie in nahezu 20 % der Interventionen einer kritischen Ischämie Mittels PTA keinen ausreichenden prozeduralen Erfolg zeigen konnte, und 17 % der Patienten eine sekundär chirurgischen Versorgung benötigten (Bradbury, Adam et al. 2010), sodass für diese akute Problematik Alternativverfahren wie die Atherektomie zum Einsatz kommen könnten.

Große, randomisiert-prospektive Studien bezüglich des Vergleichs für den routinemäßigen Einsatzes von PTA und DA bei femopoplitealen Läsionen fehlen allerdings. Auch müssen bei dem Einsatz von Atherektomiesystemen im Rahmen von Routineinterventionen im Kontext des aktuell nicht ausreichend nachgewiesenen langfristigen Therapieerfolgs, die im Vergleich zur PTA relativ hohen Kosten berücksichtigt werden. In den aktuellen Leitlinien für die Standardversorgung von Patienten mit pAVK spielt die Atherektomie derzeit eine untergeordnete Rolle. Von größerer Bedeutung könnte die DA in Kombination mit DEB allerdings bei der Therapie ISR sein (vgl. 1.4.2). Studienergebnisse für die Anwendung der DA explizit im Bereich der A. poplitea finden sich derzeit nicht.

1.5 Fragestellung der Studie

Wie in den vorangegangenen Absätzen aufgezeigt wurde, ist die Studienlage bezüglich der optimalen Versorgung von Stenosen und Verschlüssen der A. poplitea nicht ausreichend. Zudem gilt diese Region auf Grund der außerordentlichen Belastungen auf Gefäße und auf die zur Verfügung stehenden implantierbaren Devices als sog. „no-stentig-zone“. In der durchgeführten Untersuchung geht es um die retrospektive Analyse von Interventionen dieser Region aus der angiologischen Datenbank des Deutschen Herzzentrums München. Ziel der Untersuchung ist es, die durchgeführten Interventionen an Patienten mit symptomatischer pAVK hinsichtlich des kurzfristigen und langfristigen Erfolgs auszuwerten, auftretende Komplikationen und ggf. neue Fragestellungen aufzuzeigen, sowie mögliche Therapiestrategien auf Basis der erhobenen Daten zu diskutieren.

³⁵ BASIL: Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg

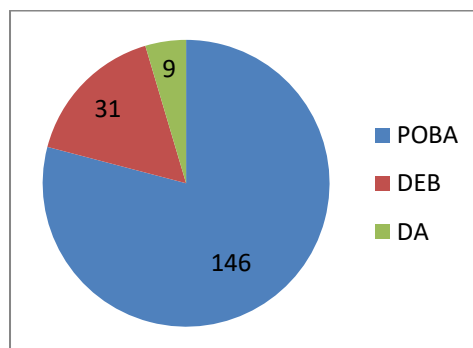
2 Methoden und Vorgehen

2.1 Studienaufbau

In der folgenden Studie wird eine Serie von konsekutiven Interventionen symptomatischer Stenosen im Bereich der A. poplitea auf akuten Verlauf (akute Offenheitsrate) und mittelfristigen Verlauf (Offenheitsrate) untersucht. Im Rahmen dieser monozentrischen, retrospektiven Analyse von Patientendaten aus der angiologischen Datenbank der technischen Universität München können 186 Patienten aus dem Zeitraum 2009 - 2014 in die Untersuchung eingeschlossen werden. Diese 186 Patienten werden je nach durchgeführter Intervention in drei Gruppen aufgeteilt:

- plain old balloon angioplasty (POBA): n = 146 (78,49%)
- drug-eluting balloon (DEB): n = 31 (16,6%)
- directional artherectomy (DA): n = 9 (4,6%)

Abbildung 20: Aufteilung der verschiedenen Interventionen (n=196)



Es folgt die Untersuchung des akuten Verlaufs durch Bewertung des technischen Erfolgs mittels innerhalb der Interventionssitzung durchgeführter Kontrollangiographie, sowie die Erfassung des prozeduralen Erfolgs (vgl. 3.2.1). Zur Bewertung des mittelfristigen Verlaufs werden die Patienten jeweils hinsichtlich der definierten Endpunkte evaluiert (vgl. 2.5), die gewonnenen Daten nach Abschluss der Erhebung statistisch ausgewertet und verglichen. Bei nicht ausreichendem Sofortergebnis, wie beispielsweise einer persistierenden flusslimitierenden Stenose oder dem Nachweis einer Dissektion wird bei insgesamt 45 (24,19%) Patienten ein bail-out Stenting durchgeführt und eigens dokumentiert.

Abbildung 21 und Abbildung 22 zeigen eine Gesamtübersicht sowohl der Interventionsgruppen als auch der follow-up Gruppen. Wobei sich ein Unterschied bezüglich der Gesamtzahl der im follow-up untersuchbaren Interventionen ergibt, wenn das Vorliegen eines bail-out Stentings als Erreichen des primären, bzw. sekundären Endpunkts im Sinne einer TLR definiert wird. Wird bail-out Stenting als TLR definiert, kann eine größere Zahl an Patienten in das follow-up eingeschlossen werden, da der primäre Endpunkt bereits im Rahmen der initialen Intervention erreicht wird, und der follow up somit beendet ist.

Abbildung 21: Flow-chart follow-up (bail-out Stenting nicht als TLR definiert)

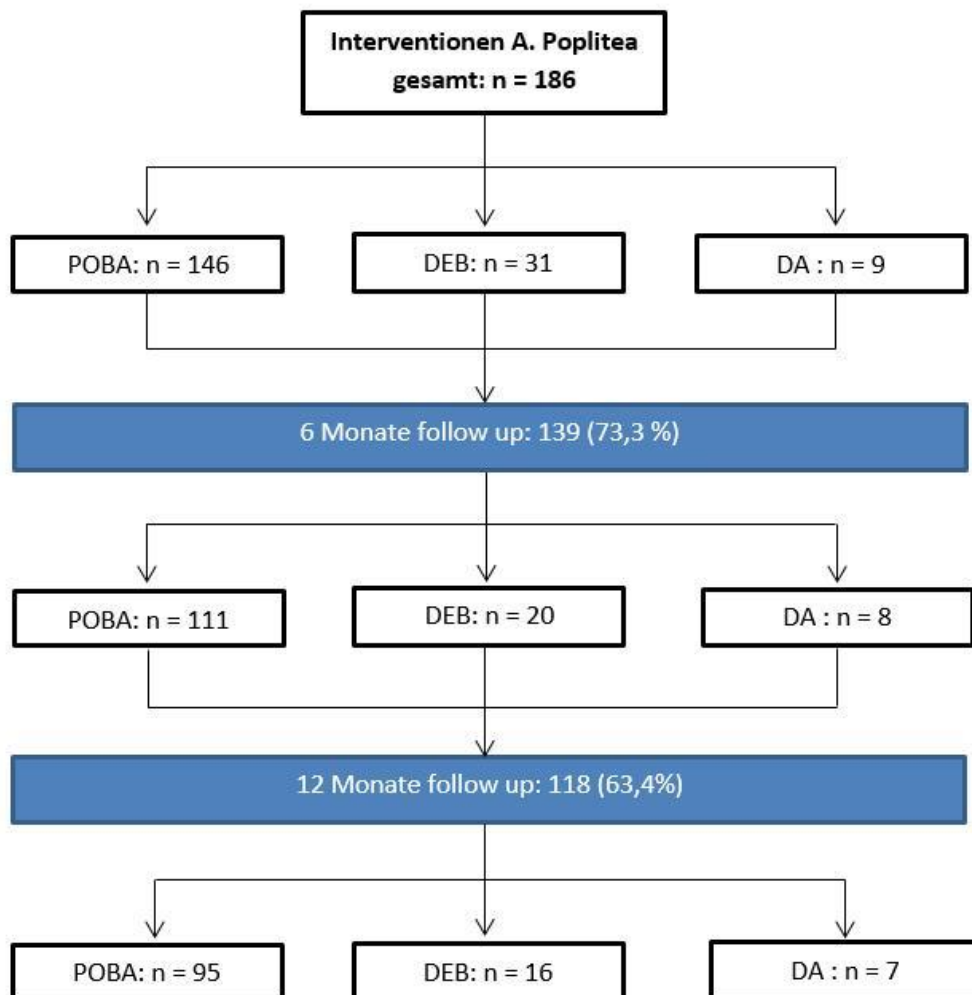


Abbildung 21: POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie

Abbildung 22: Flow-chart follow-up (bail-out Stenting als TLR definiert)

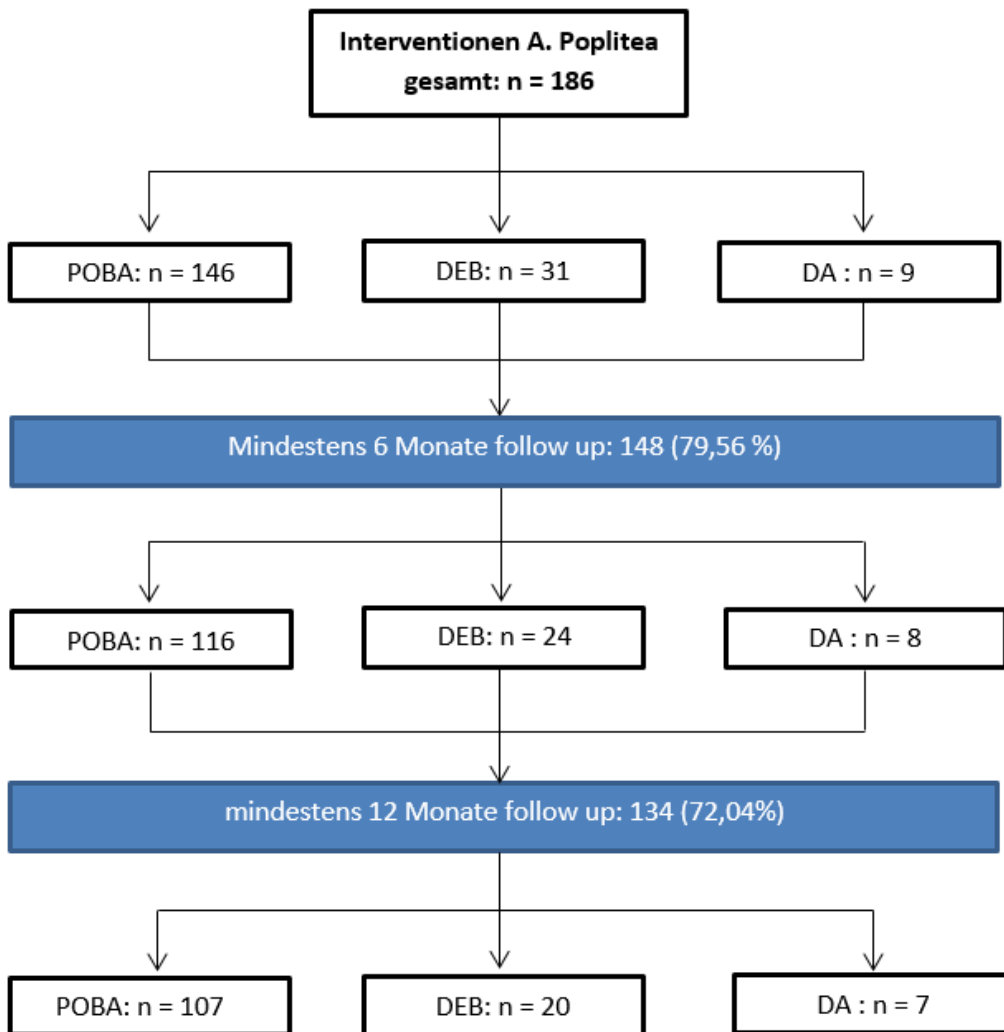


Abbildung 22: POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie

Insgesamt 10 (5,4%) Patienten versterben bereits innerhalb der ersten 6 Monate nach Intervention, weitere 6 (3,4%) der noch 176 (94,6 %) Patienten in den folgenden 6 Monaten. Die Todesfälle teilen sich wie in Abbildung 23 und Abbildung 24 dargestellt auf die einzelnen Gruppen nach 6 und 12 Monaten auf. Eine genauere Analyse der Gesamtmortalität nach 12 Monaten wird im Rahmen der statistische Analyse des sekundären Endpunkts unter 3.2.4 durchgeführt.

Abbildung 23: Todesfälle nach 6 Monaten

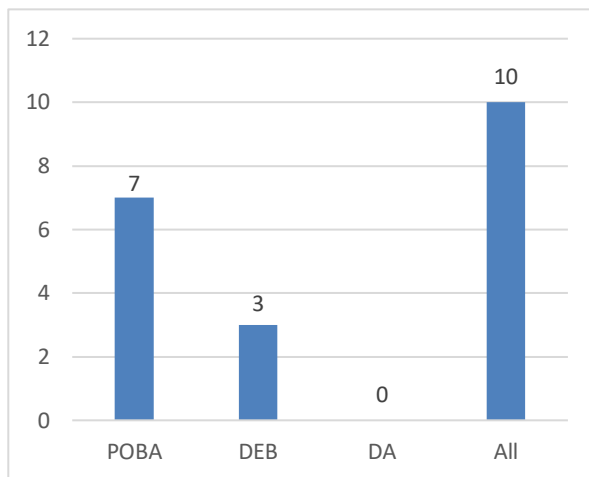


Abbildung 24: Todesfälle nach 12 Monaten

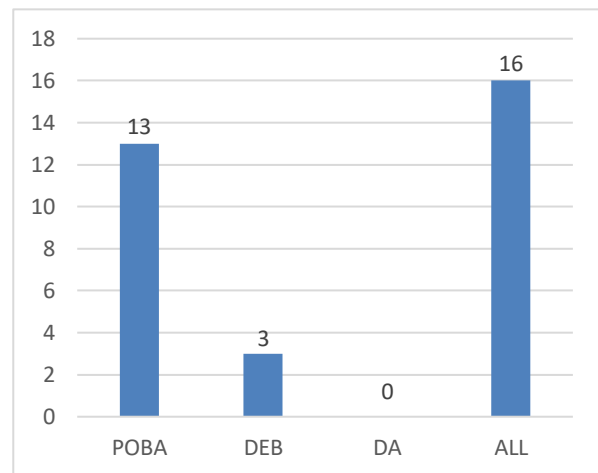


Abbildung 23 / Abbildung 24; Angaben in absoluten Zahlen; POBA:plain old balloon angioplasty, DEB: drug eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie

2.2 Statistische Analyse

2.2.1 Signifikanzniveau und p-Wert

Allgemein wird im Vorfeld medizinischer Studien eine Nullhypothese (H_0 = „kein Unterschied zwischen zwei Gruppen“) und eine Alternativhypothese (H_1 = „es besteht ein Unterschied zwischen zwei Gruppen“) formuliert. Das zur Annahme der Alternativhypothese oder zur Ablehnung der Nullhypothese definierte Signifikanzniveau (entspr. α), bzw. die maximal tolerierbare Irrtumswahrscheinlichkeit, wird entsprechend der allgemein anerkannten wissenschaftlichen Regel mit $\alpha = 0,05$ definiert. Die maximale Irrtumswahrscheinlichkeit bezieht sich hierbei auf den Fehler 1. Art, oder α -Fehler, also die Nullhypothese im Rahmen der Studie abzulehnen, obwohl sie auf die Grundgesamtheit tatsächlich zutrifft (Bender and Lange 2001). Der im Folgenden angeführte p-Wert kann als das Ergebnis der durchgeführten statistischen Signifikanztests angesehen werden, und beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass die beobachteten Ereignisse eintreten, falls in Realität die Nullhypothese zutrifft (Bender and Lange 2001). Je kleiner also die errechneten Wahrscheinlichkeiten für den p-Wert in den Signifikanztests werden, umso mehr Evidenz besteht für das tatsächliche Zutreffen der Alternativhypothese.

Von statistischer Signifikanz kann ab einem p-Wert von kleiner oder gleich α (entspr. 0,05) gesprochen werden, somit kann ab einem p-Wert $< 0,05$ von einem statistisch signifikanten Unterscheid ausgegangen, und die Nullhypothese abgelehnt werden (Weiß 2013).

2.2.2 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik stellt den ersten Schritt der Darstellung und Auswertung von Studienergebnissen dar. Hierbei erfolgt die Beschreibung und Analyse der verschiedenen Charakteristika der Stichproben, bzw. der untersuchten Testgruppen, das Einordnen in Tabellen und Diagrammen, sowie die Berechnung relevanter Kenngrößen. Innerhalb der deskriptiven Statistik können verschiedene Merkmale, die auch als Variable bezeichnet werden, unterschieden und wiederum einem Skalenniveau zugeordnet werden. Dies ist unter anderem für die Auswahl des richtigen statistischen Tests für die weiteren Beschreibungen und Vergleiche im Rahmen der induktiven Statistik unabdingbar. Es werden beispielsweise in *Basiswissen Medizinische Statistik* vier Skalenniveaus unterschieden (Weiß 2013):

Die Nominalskala beschreibt Variable, die sich lediglich in ihrer Ausprägung unterscheiden, aber nicht in einer Rangfolge dargestellt werden. Hier sei beispielsweise auf die Variable „Augenfarbe“ verwiesen. Unter nominalskalierte Variable fallen auch sog. Alternativmerkmale, die nur zwei klar definierte Ausprägungen zulassen, wie beispielsweise das Geschlecht. Diese Alternativmerkmale werden auch als binäre oder dichotome Variable bezeichnet (Weiß 2013).

Die Ordinal- oder Rangskala lässt eine Anordnung der Ausprägungen der Variablen nach einem natürlichen Rang zu. An dieser Stelle sei beispielsweise auf klinische Scores wie die Klassifikation nach Rutherford hingewiesen. Variable, die in Nominal- und Ordinalskala erfasst werden können, werden auch als qualitative oder kategoriale Merkmale bezeichnet (Weiß 2013). Qualitative Merkmale können in der Medizin in der Regel durch einfaches Befragen von Studienteilnehmern oder durch das Ausfüllen von Fragebögen erhoben werden.

Intervallskalierte Variable lassen sich in ihrer Ausprägung durch Zahlen darstellen und zueinander in Verhältnis setzen. Es existiert ein definierter Nullpunkt, wie beispielsweise bei der Temperaturangabe in Grad Celsius. In Gegensatz zu den vorher genannten Skalen, sind ab diesem Skalenniveau Rechenoperationen wie Differenzbildung zwischen den Variablen möglich und sinnvoll (Weiß 2013).

Schließlich existieren noch die vor allem in der Medizin relevanten, rationalskalierten oder verhältnisskalierten Variable, die sich an einem absoluten Nullpunkt orientieren, wie z.B. dem Körpergewicht oder Laborparameter. In diesem Fall existieren keine negativen Werte. Rationalskalierte Variable können sinnvoll zueinander in Verhältnis gesetzt werden.

Es besteht die Möglichkeit verschiedene Merkmale mittels Skalentransformation in ein niedrigeres Skalenniveau zu transformieren, dies bedeutet allerdings in der Regel einen Verlust von Informationen (Weiß 2013).

Intervall- und rationalskalierte Variable werden als quantitative Variable bezeichnet (Weiß 2013). Quantitative Variable müssen in der Regel durch Messungen erhoben werden. Einen Überblick über die verschiedenen Skalenniveaus liefert Tabelle 9.

Tabelle 9: Deskriptive Statistik: Merkmalsarten und Skalenniveaus (Weiß 2013a)

	<i>Skalenniveau</i>	<i>Unterform</i>	<i>Beispiel</i>	<i>Bemerkung</i>
<i>Qualitativ / Kategorial</i>	Nominalskala		Augenfarbe	Niedrigstes Niveau
		Alternativmerkmale: dichotom / binär	Geschlecht (m / w) Restenose / TLR (ja / nein)	
	Rang- / Ordinalskala		Medizinische Scores, Klassifikationen	Definierte Rangfolge
<i>Quantitativ</i>	Intervallskala		Temperatur [°C] Entfernung [m]	Nullpunkt definiert, Abstand definiert
	Rationalskala / Verhältnisskala		Körpergröße [cm], Zellzahl [n] Alter [Y]	Höchstes Niveau, Nullpunkt definiert, Abstand definiert

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit der verschiedenen Merkmalsausprägungen ist die Unterteilung in stetige, und diskrete Variable.

Unter diskreten Merkmalen versteht die deskriptive Statistik diejenigen Variable, die nur endlich viele, oder abzählbar unendlich viele, in der Regel ganzzahlige Werte annehmen können (Weiß 2013). So können qualitative, bzw. kategoriale Merkmale meist als stetige Variable bezeichnet und kategorisiert werden. Quantitative Merkmale fallen nur dann unter diese Merkmalsdefinition, wenn sie durch Zählung (Zähl Daten) ermittelt werden können, wie beispielsweise die Anzahl bestimmter Zellen in einem Blutbild (Weiß 2013).

Stetige oder kontinuierliche Merkmale können folglich jeden Wert innerhalb eines gegebenen Intervalls annehmen und müssen in der Regel durch Messungen erhoben werden (Messdaten), wie beispielsweise Körpergröße oder Körpergewicht. Aus mathematischer Sicht umfassen stetige Merkmale nicht nur die natürlichen oder ganzen Zahlen, sondern alle reellen Zahlen. Es ist also theoretisch möglich, zwischen zwei gemessenen Werten noch unendlich viele Zwischenwerte zu erheben. Eine Zusammenfassung der Zuordnung der verschiedenen Merkmale zu diskret oder stetig zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Merkmalszusammenfassung Stetig / Diskret

Merkmal	Diskret	Stetig
<i>Qualitativ</i>	Ja	Nein
<i>Quantitativ</i>	Ja (Zähl­daten)	Ja (Mess­daten)

2.2.3 Induktive Statistik und statistische Testverfahren:

Aufgabe der induktiven Statistik ist es, im Anschluss an die graphische Aufarbeitung und die Merkmalsdefinition durch geeignete statistische Testverfahren einen Wert für p zu erzeugen, der auf Grundlage des definierten Signifikanzniveaus α einen Rückschluss aus den Untersuchungsergebnissen der Stichproben auf die Grundgesamtheit ermöglichen soll (Weiß 2013). Hierzu stehen eine Reihe an statistischen Verfahren zur Verfügung, deren Kernaufgabe es ist, den p -Wert (vgl. 2.2.1) durch vorgegeben Rechenoperationen zu erzeugen. Welcher statistische Test zur Anwendung kommt, ist abhängig von der Fragestellung, dem Skalenniveau und der Art des Studiendesigns. Zudem gilt es verbundene von unverbundenen Stichproben zu unterscheiden. Im Rahmen der Analyse des Erreichens oder Nichterreichens eines Endpunkts nach einer durchgeführten Intervention innerhalb einer Patientengruppe, kann von einer verbundenen Stichprobe gesprochen werden. Wird ein Vergleich bezüglich des Erreichens eines Endpunkts zwischen den einzelnen Gruppen durchgeführt, so ist von unverbundenen Stichproben auszugehen. (du Prel, Röhrig et al. 2010). Die Merkmalsausprägung kann deskriptiv als kategoriales, binäres Alternativmerkmal beschrieben werden, da nur genau zwei Merkmalsausprägungen (z.B. TLR nach 12 Monaten: ja / nein, vgl. 2.5.1) möglich sind.

Eine weitere wichtige Rolle für die Auswahl des statistischen Testverfahrens spielt das Vorliegen oder Fehlen einer Normalverteilung der Stichprobe. Im Rahmen großer, kontrollierter klinischer Studien kann in der Regel von einer Normalverteilung mit Bezug auf die Grundge-

samtheit ausgegangen werden. Bei geringeren Fallzahlen kann beispielsweise über einen Normalverteilungsplot die Merkmalsverteilung grafisch dargestellt werden, indem die gemessenen Daten gegen die erwarteten normalverteilten Werte in einem Koordinatensystem aufgetragen und verglichen werden (Dümbgen 2010). Entsprechend dem Vorliegen von normal oder nicht normalverteilten Merkmalen, wird dann ein parametrischer oder parameterfreier, bzw. verteilungsfreier statistischer Test ausgewählt. Ist die Verteilung einer Stichprobe nicht bekannt, so muss im Zweifel sicherheitshalber ein verteilungsfreier Test, wie beispielsweise ein Rangtest an Stelle eines T-Tests für diskrete Variable genutzt werden. Allerdings muss davon ausgegangen werden, dass bei der Verwendung von nichtparametrischen Tests, wenn aber tatsächlich eine Normalverteilung vorliegt, statistische Power³⁶ verloren geht (Gaus and Muche 2014).

Die Analyse zur Verteilung und Vergleichbarkeit von nicht randomisierten Interventionsgruppen und Läsionen zweier Gruppen erfolgt typischerweise mit dem parametrischen T-Test oder dem parameterfreien Mann-Whitney-U-Test (Mann and Whitney 1947). Für den statistischen Vergleich beispielsweise der Baselinecharakteristika verschiedener Gruppen bietet sich hingegen der Chi²-Homogenitätstest an. Dieser Test macht es möglich zu überprüfen, ob eine bestimmte Variable mit n Ausprägungen in x Gruppen gleichmäßig verteilt ist (Weiß 2013). Dieser Test kann auch für den statistischen Vergleich des Erreichens des binär kategorialen, bzw. diskret skalierten Endpunktes zwischen n Gruppen herangezogen werden. Der statistische Vergleich von stetigen Variablen kann mittels Kruskal-Wallis-Test für nicht parametrische, unverbundene Stichproben erfolgen (du Prel, Röhrig et al. 2010).

Die Überlebenszeitkurven („*event free survival*“) bis zum Erreichen oder Nichterreichen eines Endpunkts innerhalb eines definierten Zeitraums werden nach der Kaplan-Meier-Methode erzeugt und dargestellt. Da bei einigen Patienten nicht abzusehen ist, wann oder ob sie überhaupt den jeweils untersuchten Endpunkt nach Beendigung der Studie erreichen, bzw. einige Patienten im Rahmen der Untersuchung frühzeitig ausscheiden, werden diese Daten als zensierte Datensätze in die Ereigniszeitanalyse aufgenommen und in der Kurve dargestellt. Die Vergleiche der Überlebensfunktionen von unverbundenen Stichproben mit zensierten Datensätzen innerhalb der Ereigniszeitanalyse erfolgen mittels Log-Rank Test (du Prel, Röhrig et al. 2010).

³⁶ Statistische Power / Teststärke: Power beschreibt die Wahrscheinlichkeit H_0 zu verwerfen, wenn H_0 tatsächlich falsch ist, Berechnung: $1 - \beta$ mit β = Fehler 2. Art, Fehler 2. Art entspr. Beibehalten von H_0 , obwohl H_0 tatsächlich abgelehnt werden muss

Das mögliche Vorliegen von Korrelationen wird entweder mittels graphischer Darstellung, oder, im Fall von je einer qualitativen und einer quantitativen Variable, mittels biserialer Korrelationsanalyse untersucht.

Die in den folgenden Kapiteln dargestellten Tabellen geben die erhobenen Merkmale sowohl als absolute Häufigkeit [n] und / oder relative Häufigkeit [%] jeweils bezogen auf die jeweilige Interventionsgruppe, bzw. das gesamte Patientenkollektiv an. Als Dispersionmaß quantitativer Daten werden entweder die Spannweite (entspr. engl.: *range*) oder der Mittelwert plus/minus die Standardabweichung (entspr. engl.: *standard deviation* [SD]) angegeben. Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte mittels *Microsoft Excel*® und des Statistikanalyseprogramms *XLSTAT 2015 Pearson Edition*® der Firma *Addinsoft*®.

2.3 Aufbau der Datenbank und Datenerfassung

Die Erhebung und Auswertung der Interventionsdaten im Bereich der A. poplitea erfolgt mit Hilfe der bereits teilweise implementierten angiologischen Datenbank des Deutschen Herzzentrums München. Für den Untersuchungszeitraum 2009-2014 werden zunächst die nötigen Datensätze ermittelt und wenn nötig durch Wiedereinbestellung der Patienten oder ein telefonisches Interview vervollständigt. Es erfolgt die weitere Aufarbeitung der Daten hinsichtlich des klinischen Erscheinungsbilds prä- / postinterventionell mit Hilfe der Rutherfordklassifikation und der gemessenen ABI. Im weiteren Verlauf werden schließlich die Interventions- und Läsionscharakteristika unter Sichtung der dokumentierten Interventionsfilme vervollständigt. Die Auswahl der durchgeführten Interventionsart obliegt dem intervenierenden Arzt, der auch die Klassifikation der Zielläsionen im Sinne der TASC II Klassifikation in der angiologischen Datenbank als *single stenosis* (TASC A, n=63), *multiple stenosis* (TASC B, n=46), oder *occlusion* (TASC C / TASC D, n=52) vornimmt. Bei fehlender Klassifikation wird die Intervention unter *fehlender Beschreibung* (entspr. engl: *not described* [ND] n=25) gespeichert. Bei den meisten eingeschlossenen Interventionen mit bail-out Stenting kommen selbstexpandierende Nitinol-Stents vom Typ *S.M.A.R.T.*®-*Vascular Stent System* (*Cordis*®) zur Anwendung (n=36/44, 81,8%). Alternativ kommen bei neueren Interventionen auch das *Supera*® *Peripheral Stent System* (*Abott*®) (n=3/44, 6,82%) zum Einsatz. Die restlichen Stentimplantationen wurden mit dem *LifeStent*® *Vascular Stent* (*BardPV*®) (n=1/44, 2,27%) dem *EverFlex*® *Self-Expanding peripheral Stent System* (*Covdien*®) (n=1/44, 2,27%) oder dem *Viabahn*® *Endoprosthesis System* (*Gore*®) (n=3/44, 6,82%) durchgeführt.

Die Kategorisierung der mittelfristigen 12 Monatsergebnisse erfolgt entweder durch die Zuordnung der Patienten in die Gruppe *TLR* mit Dokumentation von Reinterventionensdatum, Art und Lokalisation der TLR, oder durch die Zuteilung zur Gruppe „*gutes Interventionsergebnis / keine TLR*“. Zudem werden die Patienten erneut bezüglich ihres subjektiven pAVK-Beschwerdegrads befragt und folglich nach Rutherford klassifiziert. Für den periinterventionellen Zeitraum werden des Weiteren vorhandene Labordaten bezüglich der Nierenfunktion (Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate [GFR]), Hämoglobin (Hb), Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, sowie International Normalized Ratio (INR) als auch die partielle Thromboplastinzeit (PTT) ermittelt und dokumentiert. Abschließend werden die Patienten-Charakteristika Body-Mass Index (BMI), arterielle Hypertonie, Raucherstatus, Geschlecht, das Vorliegen einer KHK und das Vorliegen eines Diabetes mellitus hinzugefügt. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. 2.4) können schließlich 186 Patienten in die Studie aufgenommen werden.

2.4 Untersuchtes Patientenkollektiv

2.4.1 Einschlusskriterien

Aus der Datenbank abgerufen werden zunächst alle popliteale Interventionen im Zeitraum 2009 - 2014, die in der angiologischen Datenbank des Deutschen Herzzentrums dokumentiert sind. Die erfassten Interventionen beinhalten PTA mit POBA oder DEB, direktionale Atherektomie und bail-out / provisional Stenting.

Wichtig ist das Vorliegen eines verwertbaren Datensatzes, vor allem bezüglich der prä- und postinterventionelle Klinik und Diagnostik. Zudem muss bei den Patienten eine symptomatische pAVK im Sinne einer Rutherfordklasse 1-6 vorliegen. Angiographisch muss des Weiteren eine flusslimitierende Stenose von $\geq 50\%$ nachgewiesen werden. Hinsichtlich de-novo Läsion oder Restenose, Läsionslänge, Läsionstyp und anatomischem Segment werden keine spezifischen Einschlusskriterien definiert.

2.4.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen werden alle Patienten mit Niereninsuffizienz im Sinne einer dekompensierten Retention oder terminalem Nierenversagen, PTA mit primärer Stentimplantation, sowie Stenosen die mittels DES behandelt werden. Außerdem wurde Patienten, die auf Grund eines Poplitealkompressionssyndrom (popliteales Entrapment) behandelt wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Zudem werden Patienten, deren Läsion mittels DA in Kombination mit einem DEB behandelt wird, nicht in die Studie eingeschlossen.

2.5 Endpunkte der Studie

2.5.1 Primäre Endpunkte

Als primären Endpunkt, oder erstrangiges Ziel einer klinischen Studie, bezeichnet man ein vor Beginn der Studie definiertes Ereignis, das Erfolg oder Misserfolg der untersuchten Therapie messbar machen soll (National Cancer Institute 2015). In der Regel wird nur ein Endpunkt definiert, es ist aber möglich mehrere Ereignisse als sogenannten kombinierten Endpunkt festzulegen. Der primäre Studienendpunkt hat vor allem bei prospektiven Studien großen Einfluss auf das Studiendesign, da die Größe des zu untersuchenden Kollektivs unter anderem von der Wahrscheinlichkeit abhängt den primären Endpunkt zu erreichen. Die genaue Definition des Endpunkts nimmt somit über die zu rekrutierende Patientenzahl indirekt Einfluss auf die Power der Studie³⁶ (Weiß 2013).

Als primärer Endpunkt dieses Studienprotokolls wird die primäre Offenheitsrate der untersuchten Zielläsion festgelegt, definiert durch Auftreten oder Ausbleiben einer TLR nach 12 Monaten. Auch die Durchführung eines bail-out Stenting kann als ein Erreichen des primären Endpunkts im Sinne einer TLR definiert werden, diese Interventionen werden als gesonderte Subgruppe in der Analyse betrachtet.

2.5.2 Sekundäre Endpunkte

Alle weiteren Studienziele werden als sekundäre Endpunkte oder zweitrangige Studienziele bezeichnet. Auch für diese Endpunkte gilt, dass sie vor Beginn einer Studie im Studienprotokoll festgelegt werden müssen. In dieser Studie wird die primäre Offenheit der Indexläsion nach 6 Monaten, wiederum definiert über das Auftreten einer TLR, sowie die Gesamtmortalität der behandelten Patienten nach 12 Monaten als sekundärer Endpunkt festgelegt.

2.5.3 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (entspr. *major adversal events* [MAE]) werden in §3, Abs. 6 der 2004 vom Bundesministerium für Justiz und für Verbraucherschutz erlassenen *Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen* explizit als „[...]nachteiliges Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht [...]“ definiert. Im Rahmen der folgenden Studie werden Blutungen (Hb Abfall > 2mg /dl), Amputation, Anlage eines chirurgischen Gefäßbypasses und schwere kardiale Ereignisse als unerwünschte Ereignisse definiert.

2.6 Follow-Up

Der unmittelbare Interventionserfolg wird durch eine abschließende Angiographie im Rahmen der Interventionssitzung festgehalten und dokumentiert. Die erste postinterventionelle Kontrolluntersuchung wird am ersten oder zweiten Tag nach Revaskularisierung in der angiologischen Ambulanz durch Messung der ABI und Darstellung des intervenierten Gefäßes mittels DUS durchgeführt. Der weitere 12 Monats follow-up erfolgt entweder durch die Auswertung von bereits planmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen in der angiologischen Ambulanz, oder durch die Beurteilung, Analyse und Dokumentation möglicher durchgeführter Reinterventionen der Zielläsion. Ist dies beides nicht möglich, werden die Patienten telefonisch kontaktiert und entweder zu einer follow-up Untersuchung in die Klinik bestellt, oder

wenn dies nicht praktikabel sein sollte, telefonisch zu etwaigen erneuten Eingriffen und ihrer aktuellen Klinik befragt. Sind Patienten nicht telefonisch zu erreichen, oder verbleiben nach dem Patienteninterview offene Fragen, so erfolgt eine Kontaktaufnahme mit dem zuständigen Hausarzt oder der mitbetreuenden Klinik.

3 Ergebnisse der Untersuchung im Bereich A. poplitea

3.1 Baselinecharakteristika

3.1.1 Patientencharakteristika

Unter Baselinecharakteristika versteht man die gemessenen oder festgestellten Eigenschaften der Patienten, der Läsionen oder Eingriffe, die vor der im Rahmen der Studie untersuchten Intervention dokumentiert werden (Segen 2006). Diese Charakteristika können mögliche Rückschlüsse zulassen, beispielsweise auf die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Interventionsgruppen.

Die Patienten dieser Studie werden bedingt durch das retrospektive Studiendesign nicht randomisiert. Über die durchgeführte Therapie der vorliegenden Läsion entschied folglich in jedem Fall der behandelnde Arzt. Trotz der fehlenden Randomisierung sind alle drei Patientengruppen, PTA, DEB und DA hinsichtlich ihren Baselinecharakteristika vergleichbar. In keiner der relevanten Eigenschaften der drei Patientengruppen kann ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden, außer bei dem Anteil an Patienten mit Raucheranamnese, der in der DA Gruppe signifikant höher ist ($p = 0,005$). Insgesamt 116 (59,79%) Patienten weisen eine Raucheranamnese auf, oder sind aktuell Raucher. Der Gesamtanteil an Frauen liegt mit 59 Patientinnen bei 31,7 % ($p = 0,99$). Das Durchschnittsalter aller Patienten liegt bei 72,9 ($\pm 9,46$) Jahren ($p = 0,21$) (Range: 47-95 Jahre), der durchschnittliche BMI liegt bei 26,55 ($\pm 4,12$) ($p = 0,768$). Insgesamt 167 Patienten (89,78%) leiden unter einer arteriellen Hypertonie ($p = 0,382$) und bei 169 (90,86%) findet sich eine Dyslipidämie ($p = 0,699$). Bei 73 (39,25%) liegt ein nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus ($p = 0,893$) vor, 31 (16,66%) Patienten leiden unter einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Auch hier findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen ($p=0,892$). Schließlich liegt bei 122 (65,59) eine KHK ($p = 0,298$) vor. Alle untersuchten und verglichenen Charakteristika sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Baselinecharakteristika: Patienten

	POBA (n=146)	DEB (n=31)	DA (n=9)
<i>Alter [Y]</i>	73,9 (±9,23)	74,62±(9,04)	67,3 (±13,1)
<i>Weibliches Geschlecht</i>	46 (31,5)	10 (32,25)	3 (33,3)
<i>Männliches Geschlecht</i>	100 (68,5)	21 (67,75)	6 (66,6)
<i>BMI [kg/m²]</i>	26,61 (±4,2)	26,5 (±4,0)	25,66 (±3,71)
<i>Diabetes mellitus</i>	57 (39,04)	13 (41,94)	3 (33,33)
<i>Diabetes + Insulin</i>	25 (17,12)	5 (16,13)	1 (11,11)
<i>Hypertonie</i>	130 (89, 04)	30 (96,7)	7 (77,78)
<i>Dyslipidämie</i>	134 (91,78)	27 (87,09)	8 (88,89)
<i>Raucher / -anamnese</i>	85 (58,22)	18 (58,06)	8 (88,89)
<i>KHK</i>	95 (65,07)	19 (61,29)	8 (88,89)

Tabelle 11: Wenn nicht anders angegeben, alle Angaben in absoluten Zahlen [n], in Klammern (%), Standardabweichung (±SD); POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie

Außerdem werden 21 (11,29%) Patienten auf Grund einer CLI behandelt, definiert durch Rutherfordstadium 5 oder 6. 165 (88,71 %) Patienten leiden unter einer leichten bis mittelschweren pAVK Symptomatik (Rutherford 1-4), bei 3(1,61 %) Patienten ist keine präinterventionelle Klassifikation nach Rutherford dokumentiert (vgl. Tabelle 12). Auch hinsichtlich der initialen Rutherfordklassifikation sind die Gruppen vergleichbar und zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied (p = 0,298).

Tabelle 12: Baselinecharakteristika: Rutherfordstadium

Rutherfordstadium	POBA (n=146)	DEB (n=31)	DA (n=9)
<i>1</i>	1 (0,68)	0 (0)	0 (0)
<i>2</i>	20 (13,69)	6 (19,35)	1 (11,11)
<i>3</i>	90 (61,64)	21 (68,74)	8 (88,89)
<i>4</i>	12 (8,23)	3 (9,68)	0 (0)
<i>5</i>	13 (8,90)	1 (3,13)	0 (0)
<i>6</i>	7 (4,79)	0 (0)	0 (0)
<i>ND</i>	3 (2,05)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 12: Angaben in absoluten Zahlen [n], in Klammern (%), POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie

Schließlich werden die Patienten noch hinsichtlich ihrer präinterventionell gemessenen Labor-
daten verglichen und kategorisiert. Auch bezüglich dieser Charakteristika kann kein signifi-
kanter Unterschied zwischen den Gruppen errechnet werden. Im Zuge des Klinikaufenthalts
liegt das gemessene Kreatinin bei durchschnittlich 1,21 ($\pm 0,52$) mg/dl ($p=0,334$) und die nach
MDRD-Formel³⁷ berechnete GFR (Levey, Bosch et al. 1999) bei 67,1 ($\pm 23,48$)
ml/min/1.73m² ($p=0,73$). Weiterhin wird die periinterventionelle Hämoglobinkonzentration
(Hb) bestimmt, mit einem durchschnittlichen präinterventionellen Hb Wert von 12,85 ($\pm 2,03$)
mg/dl ($p=0,303$) und einem minimalen Hb Wert von 11,4 ($\pm 2,16$) mg/dl ($p=0,24$). Zudem
wird die Thrombozytenzahl mit 200,71 ($\pm 65,94$) G/l ($p=0,068$) bestimmt. Hier konnte der
größte Unterschied zwischen der Gruppe POBA mit 192,6 ($\pm 65,6$) G/l und der Gruppe DA
mit 271,7 ($\pm 144,2$) G/l festgestellt werden. Dies ist in Anbetracht der Standardabweichung am
ehesten dem großen Unterschied bezüglich der Fallzahlen der jeweiligen Gruppen geschuldet.
Die Leukozytenzahl liegt durchschnittlich bei 7,35 ($\pm 3,63$) G/l ($p=0,435$), die bestimmten Ge-
rinnungsparameter International Normalized Ratio liegen bei 1,22 ($\pm 0,57$) ($p=0,552$) und die
aktivierte partielle Thromboplastinzeit bei 33,35 ($\pm 12,63$) ($p=0,176$). Tabelle 13 zeigt die Ba-
selinecharakteristika der Laborwerte der drei Patientengruppen.

³⁷ MDRD Formel (Modification of Diet in Renal Disease): $GFR [ml/min/1.73m^2] = 186 \times (Kreatinin [mg/dl])^{-1.154} \times Alter [Jahre]^{-0.203} \times \text{Korrekturfaktor (bei weiblichen Geschlecht} = 0,742)$

Tabelle 13: Baselinecharakteristika: Labor

	POBA (n=146)	DEB (n=31)	DA (n=9)
<i>Kreatinin (mg/dl)</i>	1,18 (±0,53)	1,32 (±0,52)	0,98 (±0,32)
<i>GFR (ml/min/1.73m²)</i>	66,53 (±22,26)	67,06 (±27,93)	74,33 (±18,15)
<i>Hb prä.(g/dl)</i>	12,62 (±2,11)	13,5 (±1,52)	13,53 (±2,59)
<i>Hb min.(g/dl)</i>	11,11 (±2,28)	12,12 (±1,51)	12,47 (±2,19)
<i>Thrombozyten (G/l)</i>	192,93 (±66,04)	216,1 (±43,4)	200,5 (±65,3)
<i>Leukozyten (G/l)</i>	7,27 (±3,93)	7,69 (±2,56)	8,85 (±3,07)
<i>INR</i>	1,26 (±0,61)	1,1 (±0,42)	1,07 (±0,06)
<i>aPTT (Sek.)</i>	35,18 (±10,57)	30,88 (±15,37)	33,35 (±12,64)

Tabelle 13: GFR: glomeruläre Filtrationsrate; Hb prä.: Hämoglobinkonzentration präinterventionell; Hb min.: minimale periinterventionelle Hämoglobinkonzentration; INR: International normalized ratio; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie; Alle Werte ± Standartabweichung (±SD)

3.1.2 Läsionscharakteristika

Auch bezüglich der Läsionscharakteristika ist eine Vergleichbarkeit der 3 Gruppen gegeben. Ein statistisch relevanter Unterschied ($p=0,002$) lässt sich lediglich bezüglich des Stenostyps und der Stenoslänge finden. Alle 9 (100%) durchgeführten Atherektomien fanden im Rahmen von Interventionen von de-novo Stenosen statt, während dies in der POBA Gruppe bei 129 (88,36 %) und in der DEB Gruppe nur bei 20 (64,52%) der Fall ist. Die durchschnittliche Läsionslänge liegt bei 53,27 (±37,58) mm ($p=0,001$). Hier liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen vor. Während die durchschnittliche Läsionslänge der DA bei 33,33 (±13,92) mm liegt, findet sich bei DEB Interventionen eine nahezu doppelte Läsionslänge von 69,68 (±27,75) mm. Die durchschnittliche Läsionslänge bei Interventionen mit POBA liegt bei 50,57 (±39,62) mm.

Die Läsionstypen können auf Grund ihrer angiographischen Läsionscharakteristika als *single stenosis*, *multiple stenosis* und *occlusion* klassifiziert werden. Es finden sich einzelne Läsionen, die in der angiologischen Datenbank nicht klassifiziert wurden und daher als *not described* in die Auswertung eingehen. Alle Läsionstypen sind gleichmäßig auf die Gruppen verteilt

($p = 0,771$). Gefäßverschlüsse sind insgesamt in 52 (27,95 %) Fällen nachweisbar. Die gemessenen ABI der Patienten auf der Seite der Zielläsion beträgt präinterventionell durchschnittlich 0,42 ($\pm 0,52$) ($p = 0,124$), postinterventionell zeigt sich durchschnittlich eine Verbesserung der ABI Werte auf 0,68 ($\pm 0,52$) ($p = 0,799$). Hinsichtlich der Lumenreduktion ist angiographisch präinterventionell ein durchschnittlicher Stenosegrad von 86,42 ($\pm 18,18$) % ($p = 0,283$) und postinterventionell von 17,15 ($\pm 11,52$) % ($p = 0,320$) darstellbar. Die untersuchten Läsionscharakteristika sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Baselinecharakteristika: Läsion

	POBA (n=146)	DEB (n=31)	DA (n=9)
<i>Läsionslänge (mm)</i>	50,57 ($\pm 39,62$)	69,68 ($\pm 27,75$)	33,33 ($\pm 13,92$)
<i>Stenosegrad:</i>			
<i>Präinterventionell (%)</i>	85,45 ($\pm 19,76$)	88,39 ($\pm 10,36$)	95,55 ($\pm 6,35$)
<i>Postinterventionell (%)</i>	17,74 ($\pm 12,94$)	15,00 ($\pm 0,00$)	15,00 ($\pm 0,00$)
<i>ABI Präinterventionell</i>	0,34 ($\pm 0,55$)	0,51 ($\pm 0,42$)	0,37 ($\pm 0,35$)
<i>ABI Postinterventionell</i>	0,67 ($\pm 0,58$)	0,68 ($\pm 0,41$)	0,80 ($\pm 0,34$)
<i>De-novo Läsion (%)</i>	129 (88,36)	20 (64,52)	9 (100)
<i>Läsionstyp:</i>			
<i>Single (%)</i>	49 (22,56)	10 (32,26)	3 (33,33)
<i>Multiple (%)</i>	33 (22,61)	11 (35,48)	2 (22,22)
<i>Occlusion (%)</i>	40 (27,39)	8 (25,81)	4 (44,44)
<i>ND (%)</i>	23 (15,75)	2 (6,45)	0 (0)

Tabelle 14: absolute Zahlen in Klammern (n), Standardabweichung (\pm); ND: not described; POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie

3.1.3 Interventionscharakteristika:

Abschließend soll noch ein kurzer Vergleich der durchgeführten Interventionen angestellt werden. Wie bereits beschrieben wurden 149 PTA mittels POBA, 32 PTA mit DEB und 9 DA durchgeführt. Bei einer durchschnittlichen Läsionslänge von 52,96 ($\pm 37,34$) mm ($p = 0,001$) wurde eine durchschnittliche Ballonlänge von 92,96 ($\pm 52,19$) mm ($p = 0,003$) benutzt. Diese beiden zwischen den drei Gruppen signifikant unterschiedlichen Werte könnten sich durch die Anwendung der verschiedenen untersuchten Ravaskularisierungsverfahren bei unterschiedlichen Läsionslängen erklären. So werden kürzere Läsionen (33,33 [$\pm 13,92$] mm) eher mittels DA behandelt, und daher auch kürzere Ballons benötigt. Lange Läsionen (69,68 [$\pm 27,75$] mm) werden vornehmlich mit längeren DEB therapiert, während mittellange Läsionen (50,57 [$\pm 39,62$] mm) vor allem mittels POBA behandelt werden. Der durchschnittliche Ballondurchmesser von 5,27 ($\pm 0,89$) mm unterscheidet sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p = 0,985$).

In insgesamt 45 Fällen (24,19%) wird ein bail-out Stenting durchgeführt mit einer durchschnittlichen Stentlänge von 92,14 ($\pm 43,03$) mm ($p = 0,38$) und einem Durchmesser von 6,79 ($\pm 0,71$) mm. ($p = 0,81$). Die Interventionscharakteristika sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Baselinecharakteristika: Interventionen

	POBA (n=146)	DEB (n=31)	DA(n=9)
<i>Läsionslänge (mm)</i>	50,24 ($\pm 39,41$)	69,06 ($\pm 27,53$)	33,33 ($\pm 13,92$)
<i>Ballonlänge (mm)</i>	88,26 ($\pm 53,65$)	112,19 ($\pm 43,01$)	78,89 ($\pm 53,02$)
<i>Ballondurchmesser (mm)</i>	5,27 ($\pm 0,89$)	5,22 ($\pm 0,91$)	5,34 ($\pm 0,87$)
<i>Stentprozeduren (%)</i>	40 (27,39)	4 (12,5)	1 (11,11)
<i>Stentlänge (mm)</i>	94,05 ($\pm 43,94$)	87,5 ($\pm 54,73$)	40 (± 0)
<i>Stentdurchmesser (mm)</i>	6,82 ($\pm 0,65$)	6,5 ($\pm 1,29$)	7 (± 0)

Tabelle 15 In Klammern (\pm SD), außer Stentprozeduren (%), POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie

3.2 Statistischer Vergleich der Interventionen

3.2.1 Prozeduraler und technischer Erfolg

Zur Beurteilung des prozeduralen Erfolgs, bzw. Misserfolgs einer durchgeführten PTA mit POBA oder DEB, bzw. einer Atherektomie zur Therapie einer flusslimitierenden Stenose der unteren Extremität, bietet sich die Terminologie und Einteilung anhand der Erfolgskriterien aus dem Bereich der Koronarinterventionen in adaptierter Form an (Bonzel and Hamm 2009). In dieser Studie wird der prozedurale Erfolg, gemäß der allgemein akzeptierten Erfolgskriterien, als $<30\%$ Residualstenose nach durchgeführter Intervention definiert (Bonvini, Rastan et al. 2011, Rastan, Krankenberg et al. 2013). Sowohl die Messung der Residualstenose, umgehend postinterventionell mittels Angiographie, als auch die Beurteilung und Dokumentation erfolgen durch den intervenierenden Arzt. Innerhalb der Studie wurden die Läsionen hinsichtlich ihres (Residual-) Stenosegrads in 100% (entspr. Verschluss), 90-99%, 70-90%, 50-70%, 30-50% und $<30\%$ kategorisiert.

Die durchgeführten Interventionen zeigen insgesamt eine hohe Erfolgsrate. In 182 von 190 Fällen (95,79%) konnte die Intervention nach den vorhergehend definierten Kriterien erfolgreich durchgeführt werden. Lediglich in 8 von 149 POBA Interventionen (5,36 %) war keine ausreichende Revaskularisierung der Indexläsion möglich. Hierbei handelte es sich bei 5 Eingriffen (62,5%) ohne ausreichende akute Offenheitsrate um initial komplette Verschlüsse der Arterie, mit insgesamt 2 frustrierten Rekanalisationversuchen (2,5%) und postinterventionell weiterbestehendem Gefäßverschluss. Bei 2 Interventionen mit postinterventionellem Stenosegrad $>30\%$ lag die Lumeneinschränkung initial zwischen 70-90%. Im Rahmen einer erfolglosen Intervention (Stenose 70-90%) kommt ein bail-out Stenting zum Einsatz mit einer Residualstenose der Kategorie 30-50%. Interventionen der Gruppe DEB und Atherektomie sind zu 100% erfolgreich. Etwaige Gefäßperforationen, thrombotische Komplikationen, die postinterventionelle Ausbildung eines Aneurysma spuriums oder einer AV-Fistel im Bereich der Punktionsstelle sind nicht dokumentiert.

Auch die Veränderung des präinterventionell gemessenen ABI im Vergleich zum postinterventionell erhobenen ABI wird allgemein als Erfolgskriterium angesehen. Hier zeigt sich erwartungsgemäß eine statistisch hoch signifikante Verbesserung der ABI Werte von durchschnittlich 0,42 (range: 0-2) auf einen postinterventionellen ABI von 0,68 (range 0-2) ($p < 0,001$).

Der technische Erfolg kann als die korrekte Anwendbarkeit und Funktion der benutzen Materialien definiert werden (Bonzel and Hamm 2009), in diesem Fall also die korrekte Funktionalität der POBA- / DEB- und DA-Systeme und beispielsweise die korrekte Implantation von Stents in das Gefäß. Bezüglich des technischen Erfolgs sind keine Vorkommnisse dokumentiert, hier kann folglich von einer technischen Erfolgsrate von 100 % ausgegangen werden.

3.2.2 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (MAE), wie sie unter 2.5.3 definiert werden, treten innerhalb des Beobachtungszeitraums in den 3 Gruppen in verschiedener Häufigkeit auf. Insgesamt sind 28 Fälle (15,05%) dokumentiert, von denen 23 (82,14%) innerhalb der untersuchten 12 Monate auftreten. Die Gruppen werden untersucht hinsichtlich des Auftretens von schweren Blutungen (n = 15), Notwendigkeit einer Amputation (n = 2), der chirurgischen Anlage eines Gefäßbypasses (n =0) und dem Auftreten schwerer kardialer Ereignisse (n =6), definiert als Myokardinfarkt (STEMI / NSTEMI³⁸) ((Ibanez, James et al. 2018) (Roffi, Patrono et al. 2015).

Abbildung 25: MAE: Übersicht und Verteilung

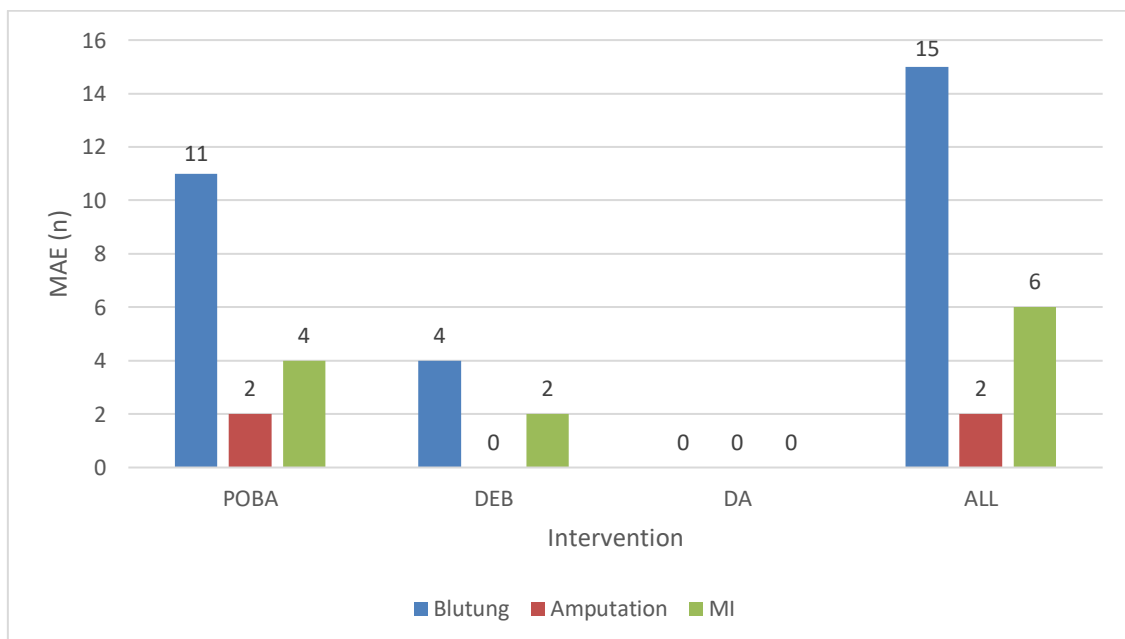


Abbildung 25: POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie; MI: Myokardinfarkt

³⁸ NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction; Definition siehe: ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation
STEMI: ST-elevation myocardial infarction; Definition siehe: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

Abbildung 26 zeigt die kumulative Überlebensfunktion (Kaplan-Meier Methode) für die ereignisfreie Überlebenszeit bezüglich des Auftretens einer MAE innerhalb des Zeitraums von 12 Monaten. Der durchgeführte Log-Rank Test zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Überlebenszeiten ($p=0,604$) der Gruppen.

Abbildung 26: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): MAE (12 Monate)

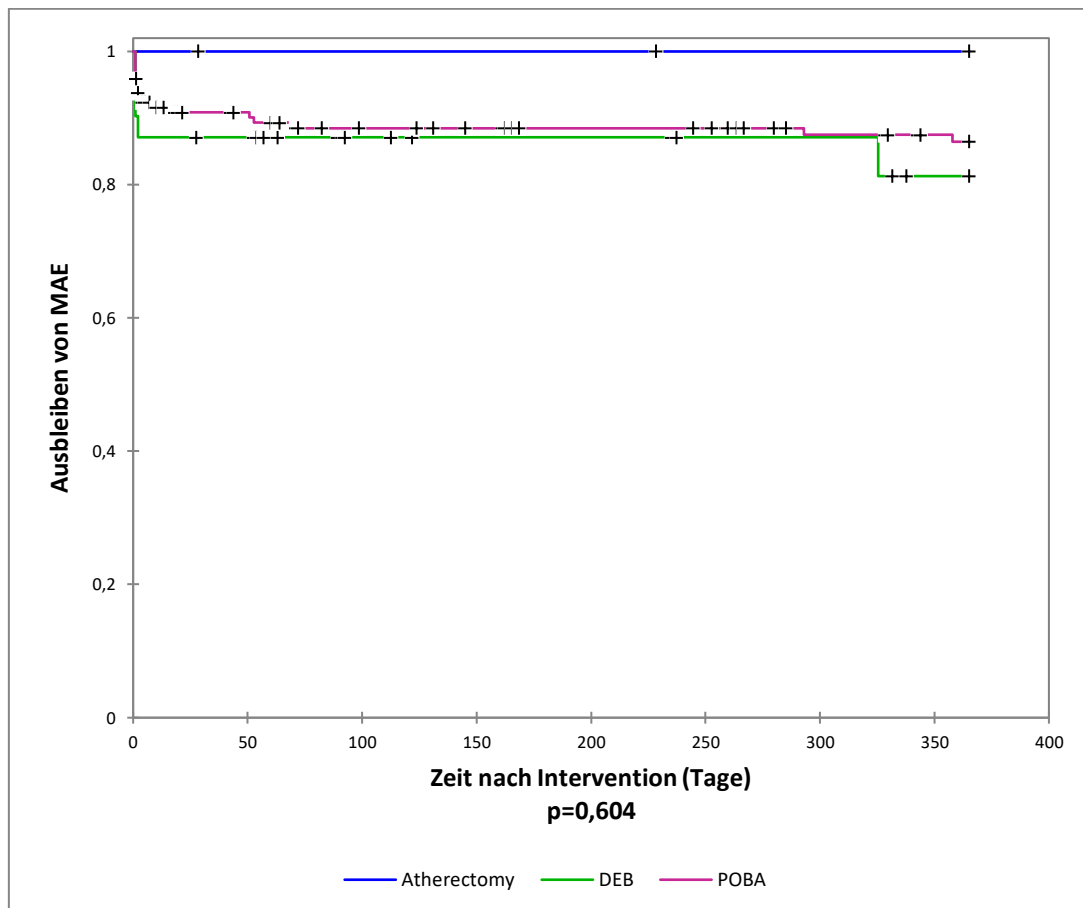


Abbildung 256; MAE: major adversal event, POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie

Das relative Risiko³⁹ ein MAE zu erleiden liegt allgemein für die POBA Gruppe im Vergleich zur DEB Gruppe bei 0,876 (95% KI: 0,703 – 1,091) und ist damit statistisch nicht signifikant erhöht oder erniedrigt.

³⁹ Relatives Risiko [RR]: Effektmaß für das Verhältnis von Häufigkeiten eines Events in einer Gruppe unter Exposition eines definierten Risikofaktor zu einer Gruppe ohne diese Exposition Exner, H. (2002). Epidemiologie und Bervölkerungsstatistik. Medizinische Biometrie. H. Exner. Stuttgart / New York, Thime Verlag. 13.

Relevante periinterventionelle Blutungen, allgemein definiert durch einen Hb Abfall >2 mg/dl, ab einem Hb Abfall von > 3 mg /dl klassifiziert nach TIMI minor / major⁴⁰, treten in 8,06 % (n=15) der Fälle auf.

Im Durchschnitt kommt es im Rahmen von periinterventionellen Blutungen zu einem Hb Abfall von $3,37 (\pm 1,13)$ mg/dl. Insgesamt 5 Blutungen (33,33 %) zeigen einen Hb Abfall < 3 mg /dl mit durchschnittlich $2,48 (\pm 0,33)$ mg/dl Hb Verlust. Genau 9 Blutungen erfüllen die Kriterien einer TIMI minor Blutung mit einem Hb Abfall von $3,49 (\pm 4,6)$ mg /dl. Schließlich findet sich eine Blutung im Sinne einer TIMI major Kategorie mit einem Hb Abfall von $6,8$ mg /dl, im Rahmen einer periinterventionellen retroperitonealen Blutung. 4 Blutungen (26,67 %) treten innerhalb der DEB Gruppe auf, die restlichen 11 (73,33%) finden sich innerhalb der POBA Gruppe. In der DA Gruppe sind keine Blutungen dokumentiert. Eine statistische Abhängigkeit bezüglich des Auftretens von Blutungen von der jeweils durchgeführten Intervention DEB oder POBA ist nicht nachweisbar ($p=0,330$). Die Korrelationsanalyse zeigt keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Blutung und dem gemessenen INR ($p=0,754$) oder aPTT ($p=0,756$), bzw. zwischen maximalem Hb Abfall (Hb Delta) und aPTT ($p=0,283$) oder INR ($p=0,662$). (vgl. Abbildung 27 / Abbildung 28).

Abbildung 27: Hb Delta in Abhängigkeit von INR

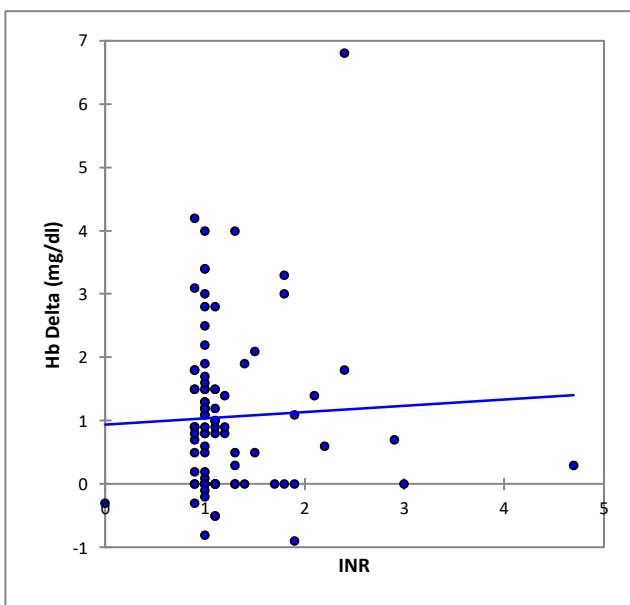


Abbildung 28: Hb Delta in Abhängigkeit von aPTT

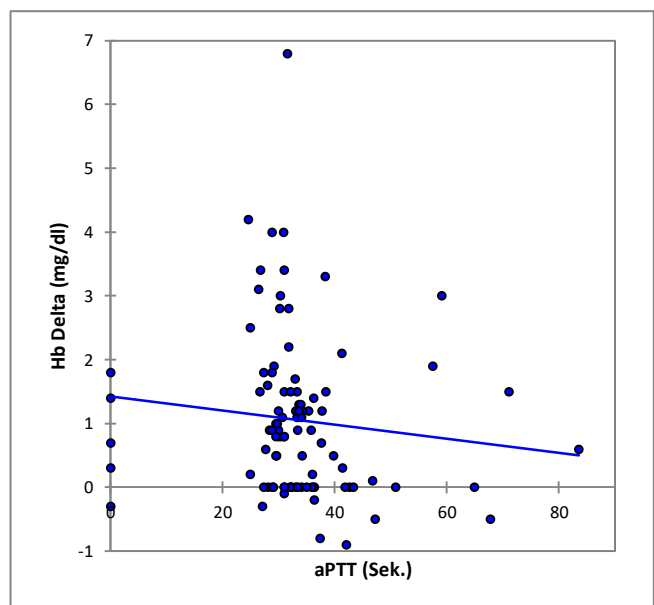


Abbildung 27 / Abbildung 28: Hb: Hämoglobin, INR: International Normalized Ratio, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

⁴⁰ Kleinere Blutung: Hb Abfall > 2 mg /dl; TIMI minor: Hb Abfall ≥ 3 und < 5 mg / dl; TIMI major: Hb Abfall ≥ 5 mg / dl Erbel, R., B. Pflicht, P. Kahlert and T. Konorza (2012). Verschluss der arteriellen Punctionsstelle. Herzkatheter-Manual: Diagnostik und interventionelle Therapie. R. Erbel, B. Pflicht, P. Kahlert and T. Konorza. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag.

Bezüglich des MAE der Notwendigkeit einer Amputation erfüllen 2 Patienten (1,07 %) dieses Kriterium im gesamten Nachbeobachtungszeitraum. Bei beiden Patienten wird mittels POBA eine *denovo* Stenose interveniert, bei beiden Patienten liegt ein initiales Rutherfordstadium 5 im Sinne einer CLI vor. Bei einem Patienten kann präinterventionell ein totaler Gefäßverschluss (Stenosegrad 100%) nachgewiesen werden. Beide Stenosen können primär revaskularisiert werden. Nur im Fall der zu 70-90% verschlossenen Arterie zeigt sich angiographisch ein primär gutes Interventionsergebnis mit einem postinterventionellen Stenosegrad < 30%. Im Rahmen dieser Intervention wird ein *bail-out* Stenting mittels selbstexpandierendem SMART Stent durchgeführt. Der Zeitpunkt der Amputation liegt bei der Intervention mit *bail-out* Stenting und initialem Stenosegrad von 70-90% 357 Tage nach Intervention der Indexläsion, die zweite Amputation wird 69 Tage nach Revaskularisierung durchgeführt. In beiden Fällen kann ein Reverschluss (100%) der Indexläsion nachgewiesen werden.

Schließlich wird bei 12 Patienten (6,45%) ein Myokardinfarkt (MI) diagnostiziert. Wobei insgesamt nur 7 (58,33%) der evaluierten Infarkte innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 12 Monaten stattfinden, im Durchschnitt nach 52,6 Tagen (Range: 2 – 325 Tage). Von diesen 7 MI verläuft 1 (14,28%) Ereignis fatal, 5 (71,42%) treten innerhalb der ersten 10 Tage nach Intervention auf. Insgesamt 8 (66,67%) der 12 Patienten gehören der POBA Gruppe, 3 (33,33%) Patienten der DEB Gruppe an. In der DA Gruppe treten keine kardialen Events auf. Auch hier kann keine statistisch signifikante Häufung von Infarktereignissen im Vergleich zwischen der POBA und DEB Gruppe errechnet werden ($p=0,324$).

3.2.3 Primärer Endpunkt: TLR innerhalb von 12 Monaten

Wie bereits beschrieben, können von den ursprünglich eingeschlossenen 186 Patienten nur 118 Patienten über den Zeitraum von 12 Monaten nachbeobachtet werden. Neben den 16 (8,60%) verstorbenen Patienten bleiben insgesamt 52 Patienten (27,97%), die in die Gruppe *Loss to follow-up* nach 12 Monaten fallen. Somit stehen insgesamt 68 (36,56%) Patienten für die 12 Monatevaluationen nicht zur Verfügung. Abbildung 29 zeigt zunächst die kumulative Überlebensfunktion für das Erreichen eines beliebigen Endpunkts innerhalb von 12 Monaten. Der Log-Rank Test zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Überlebenskurven ($p=0,233$) bezüglich des Erreichens eines beliebigen Endpunkts innerhalb von 12 Monaten.

Abbildung 29: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): Beliebiger Endpunkt erreicht (12 Monaten)

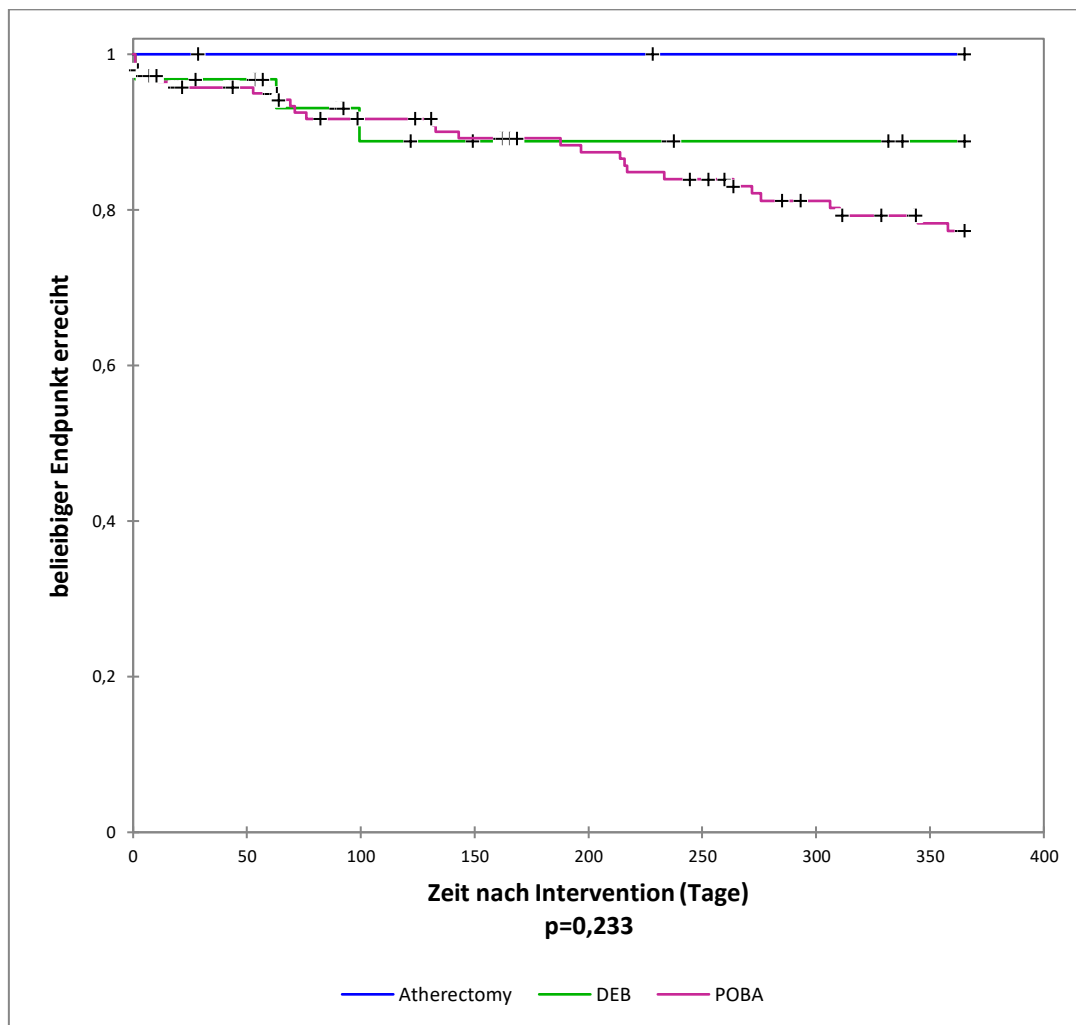


Abbildung 29: POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon

Bei der Analyse des primären Endpunkts, mit eingeschlossenen bail-out Stentprozeduren (n=45, 38,14%) im Sinne einer TLR mit Verlust der primären Offenheit auf Grund eines nicht ausreichenden primären Interventionsergebnisses, erhöht sich die Zahl der beobachtbaren Interventionen auf 134 (72,04%). Es erreichen 55 (41,67%) der insgesamt 134 Interventionen den primären Endpunkt. Die Läsionstypen verteilen sich mit 8 *single* (14,55%), 14 *multiple* (25,45%), 23 *occlusion* (41,82%) und 10 *not described* (18,18%) auf die revaskularisierten Interventionen. Die durchschnittliche Läsionslänge beträgt 58,96 ($\pm 36,67$) mm.

Auf Grund der in diesem Fall zu geringen Fallzahl (n=7) der DA Gruppe, und auch wegen des zu großen Unterschieds zwischen den Stichproben, ist eine statistische Analyse bezüglich eines möglicherweise signifikant häufigerem oder seltenerem Erreichens des Endpunkts der DA

Gruppe im Vergleich zu den anderen Interventionsgruppen nicht verlässlich möglich. Allerdings kann der Vergleich der jeweiligen berechneten relativen Häufigkeit $[h_n]$ ⁴¹ eine mögliche Tendenz aufzeigen (Burkschat, Cramer et al. 2004). Es zeigt sich, dass sich das Risiko der DA Gruppe (n=7, $h_n=0,14$) für eine TLR nach 12 Monaten inklusive bail-out Prozeduren dem der DEB Gruppe (n=20, $h_n=0,25$) annähert, aber nur halb so groß ist wie in der POBA Gruppe (n=107, $h_n=0,45$).

Zwischen den beiden Gruppen POBA und DEB ist in der Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelbar bezüglich des Erreichens des primären Endpunkts (p=0,267) oder der entsprechenden Läsionscharakteristika der Interventionen, die den primären Endpunkt erreichen (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: TLR (inkl. bail-out Stenting als TLR): Gruppen / Läsionscharakteristika

	POBA (107)	DEB (20)	DA (7)⁴²	ALL (134)	p-Wert⁴²
<i>TLR</i>	49 (45,79)	5 (25,00)	1 (14,29)	55 (41,67)	0,267
<i>Läsionstyp</i>					
<i>Single</i>	7 (14,28)	1 (20,00)	0 (00,00)	8 (14,55)	0,732
<i>Multiple</i>	14 (28,57)	0 (00,00)	0 (0,00)	14 (25,45)	0,165
<i>Occlusion</i>	20 (40,81)	2 (40,00)	1 (100,00)	23 (41,82)	0,972
<i>ND</i>	8 (16,32)	2 (40,00)	0 (0,00)	10 (18,18)	0,194
<i>Läsionslänge (mm)</i>	64,13 (±40,57)	52,00 (±8,37)	60,00 (±0,00)	58,96 (±36,67)	0,911
<i>bail-out Stenting</i>	40 (81,63)	4 (80,00)	1 (100,00)	45 (81,82)	0,929

Tabelle 16: TLR: Target lesion revascularisation, Angaben in absoluten Zahlen (n) in Klammern (%), außer Läsionslänge in (mm) und (±SD); POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon, DA: direkte Atherektomie; ND entspr. not described

⁴¹ Relative Häufigkeit $[h_n]$: h_n ermöglicht den einfachen Vergleich von Datensätzen verschiedener Stichprobengrößen; Berechnung: $h_n = \text{absolute Häufigkeit } (H_n) / \text{Anzahl der Beobachtungen } (n)$ Burkschat, M., E. Cramer and U. Kamps (2004). Häufigkeiten. Beschreibende Statistik - Grundlegende Methoden. M. Burkschat. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag. 1.

⁴² p-Wert: auf Grund der zu geringen Fallzahlen (DA n=7) ist nur ein statistischer Vergleich zwischen POBA und DEB Gruppe möglich (Chi-Quadrat-Test / Mann-Whitney-U-Test)

Untersucht man das Auftreten einer TLR innerhalb von 12 Monaten, ohne bail-out Stenting als TLR zu definieren, so zeigt die durchgeführte Analyse der Daten, dass von den nun noch 118 nach 12 Monaten evaluierbaren Interventionen 18 (15,25%) den primären Endpunkt erreichen. Innerhalb eines Jahres werden insgesamt 18 TLR der initial intervenierten poplitealen Indextläsion durchgeführt. Wobei 17 (94,44%) der 18 TLR innerhalb der POBA Gruppe, 1 (6,25%) in der DEB Gruppe und keine TLR in der DA Gruppe dokumentiert sind. Mit insgesamt 9 (50%) Reinterventionen bildet der initiale Läsionstyp *occlusion* die größte Gruppe, gefolgt von 5 (27,78%) *multiple stenosis* und 3 (16,67%) *single stenosis* Typen. Die durchschnittliche Läsionslänge beträgt 63,75 ($\pm 35,4$) mm. Auch hier ist eine statistische Analyse der Daten der DA Gruppe auf Grund der zu kleinen Fallzahl ($n=7$) nicht sinnvoll durchführbar. Der Vergleich der relativen Häufigkeit bezüglich des Auftretens einer TLR zeigt keine allzu großen Unterschiede zwischen den Gruppen, mit POBA $h_n=0,18$, DEB $h_n=0,06$ und DA $h_n=0,00$. In Tabelle 17 ist das Erreichen des primären Endpunkts, TLR innerhalb von 12 Monaten, differenziert nach Gruppen, Läsionstyp und Länge dargestellt.

Tabelle 17: TLR (bail-out Stenting nicht als TLR): Gruppen / Läsionscharakteristika

	POBA (n=95)	DEB (n=16)	DA (n=7)⁴³	ALL (n=118)	p-Wert⁴³
<i>TLR</i>	17 (17,89)	1 (6,25)	0 (0,00)	18 (15,25)	0,242
<i>Läsionstyp:</i>					
<i>Single</i>	3 (17,65)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (16,67)	0,106
<i>Multiple</i>	4 (23,53)	1 (100)	0 (0,00)	5 (27,78)	0,097
<i>Occlusion</i>	9 (52,94)	0 (0,00)	0 (0,00)	9 (50,00)	0,303
<i>ND</i>	1 (5,88)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (5,56)	0,803
<i>Läsionslänge</i>	64 ($\pm 36,6$)	60 ($\pm 0,00$)	0 ($\pm 0,00$)	63,75 ($\pm 35,4$)	1,00
<i>ISR</i>	4 (23,52)	0 (0,00)	0 (0,00)	4 (22,22)	0,582

Tabelle 17: TLR: Target lesion revascularisation, ISR: In Stent Restenose, Angaben in absoluten Zahlen (n) in Klammern (%), außer Läsionslänge in (mm) und (\pm SD); POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie, ND entspr. not described

⁴³ p-Wert: auf Grund der zu geringen Fallzahlen (DA $n=7$) ist nur ein statistischer Vergleich zwischen POBA und DEB Gruppe möglich (Chi-Quadrat-Test / Mann-Whitney-U-Test)

Auch in dieser Analyse zeigen die gewonnenen Daten keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Erreichens des primären Endpunkts ($p=0,242$). Das relative Risiko für Patienten der POBA Gruppe im Vergleich zu Patienten der DEB Gruppe den primären Endpunkt zu erreichen, ist mit 1,126 (95% KI 0,979 – 1,296) statistisch nicht signifikant erhöht. Allerdings gilt es immer den relativ großen Fallzahlunterschied zwischen den Interventionsgruppen zu beachten.

Vergleicht man nun die Charakteristika von allen Läsionen ($n=55$), die den primären Endpunkt erreichen (inkl. bail-out Stenting als TLR), und die Läsionseigenschaften der nach 12 Monaten TLR freien Interventionen ($n=79$), zeigen sich einige statistisch relevante Unterschiede zwischen den Gruppen. Tabelle 18 bietet eine Übersicht über den Vergleich zwischen den Gruppen „primärer Endpunkt nach 12 Monaten erreicht“ (entspr. TLR, $n=55$) und „primärer Endpunkt nach 12 Monaten nicht erreicht“ (entspr. NoTLR $n=79$) bezüglich der relevanten Läsionscharakteristika.

Tabelle 18: Vergleich TLR (inkl. bail-out Stenting definierte als TLR) / NoTLR

	TLR (n=55)	NoTLR (n=79)	p-Wert
<i>Läsionstyp:</i>			
<i>Single</i>	7 (12,73)	38 (48,10)	<0,0001
<i>Multiple</i>	15 (27,27)	15 (18,99)	0,258
<i>Occlusion</i>	23 (41,82)	17 (21,52)	0,012
<i>ND</i>	10 (18,18)	9 (11,39)	0,268
<i>Läsionslänge</i>	62,88 ($\pm 38,35$)	47,34 ($\pm 37,13$)	0,005
<i>bail-out Stenting</i>	45 (81,82)	0 (0,00)	<0,0001 ⁴⁴
<i>De novo Läsion</i>	47 (85,45)	67 (84,81)	0,918

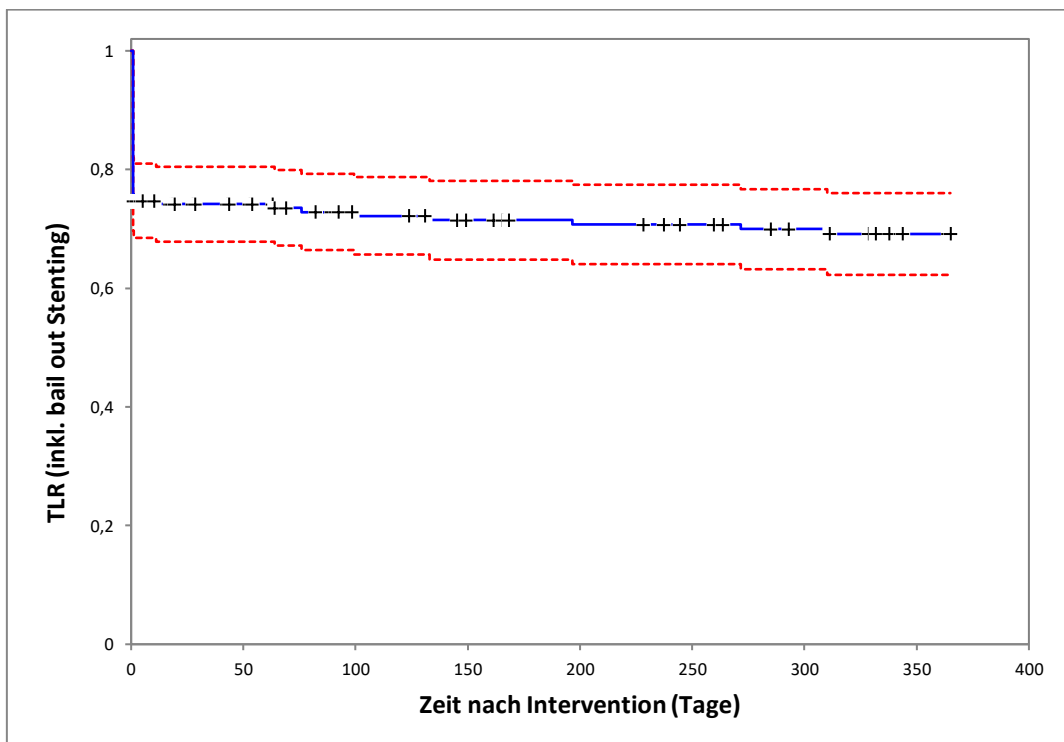
Tabelle 18: TLR: Target lesion revascularisation, Angaben in absoluten Zahlen (n) in Klammern (%), außer Läsionslänge in (mm) und (\pm SD), ND entspr. not described

⁴⁴ Vergleich bail-out Stenting zwischen TLR und NoTLR, wenn bail-out Stenting als TLR definiert wird nicht aussagekräftig

Zunächst fällt die Verteilung der Läsionstypen innerhalb der Gruppen auf. Hier wird deutlich, dass sich signifikant weniger *single stenosis (TASC A)* Läsionen in der TLR Gruppe (n=7, 12,73%) finden, als in der NoTLR Gruppe (n=38, 48,10%) ($p < 0,0001$). *Multiple stenosis (TASC B)* (TLR: n=15, 27,27% / NoTLR: n=15, 18,99%) ($p = 0,258$) und *ND* (TLR: n=10, 18,18% / NoTLR: n=9, 11,39%) ($p = 0,268$) Läsionstypen sind annähernd gleich verteilt. Schließlich zeigt sich, dass signifikant mehr Läsionen der Klasse *occlusion (TASC C / D)* in der TLR Gruppe (n=23, 41,28%) zu finden sind, als in der NoTLR Gruppe (n=17, 21,25%) ($p = 0,012$).

Hinsichtlich der Läsionslänge ist erkennbar, dass sich die beiden Gruppen auch hier signifikant unterscheiden. In der TLR Gruppe finden sich vor allem längere Stenosen (TLR=62,88 ±38,35 mm), während die NoTLR Läsionen durchschnittlich eine signifikant kürzere Läsionslänge (NoTLR=47,34 ±37,13 mm) aufweisen ($p = 0,005$). Abschließend zeigt sich, dass der Anteil an de novo Stenosen in der TLR Gruppe mit n=47 (85,45%) und n=67 (84,81%) und in der NoTLR Gruppe ($p = 0,918$) nahezu gleich verteilt ist. Das bedeutet im Umkehrschluss auch eine statistisch gleiche Verteilung des Läsionstyps Restenose auf beide Gruppen. Abbildung 30 zeigt die kumulative Kaplan-Meier-Funktion (inkl. 95% KI) hinsichtlich des TLR freien Überlebens, wenn bail out Prozeduren als TLR definiert werden.

Abbildung 30: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): TLR (inkl. bail out stenting) (12 Monate)



Zusätzlich ist es möglich, die Läsionen hinsichtlich ihrer primären Offenheit nach 12 Monaten zu untersuchen, aber die Durchführung eines bail-out Stenting nicht als TLR zu definieren, bzw. die Läsionen, die mittels Stentimplantation versorgt wurden und deren sekundäre Offenheitsrate in das 12 Monats follow-up zu integrieren. Tabelle 19 zeigt dementsprechend eine Übersicht über die Gruppen „primärer Endpunkt nach 12 Monaten erreicht“ (entspr. TLR, n=18) und „primärer Endpunkt nach 12 Monaten nicht erreicht“ (NoTLR, n=100). Da einige Patienten unter diesen Bedingungen die 12 Monatskriterien des primären Endpunkts nicht mehr erfüllen, verringert sich die analysierte Patientenzahl auf 118.

Tabelle 19: Vergleich TLR (bail-out Stenting nicht als TLR) / NoTLR

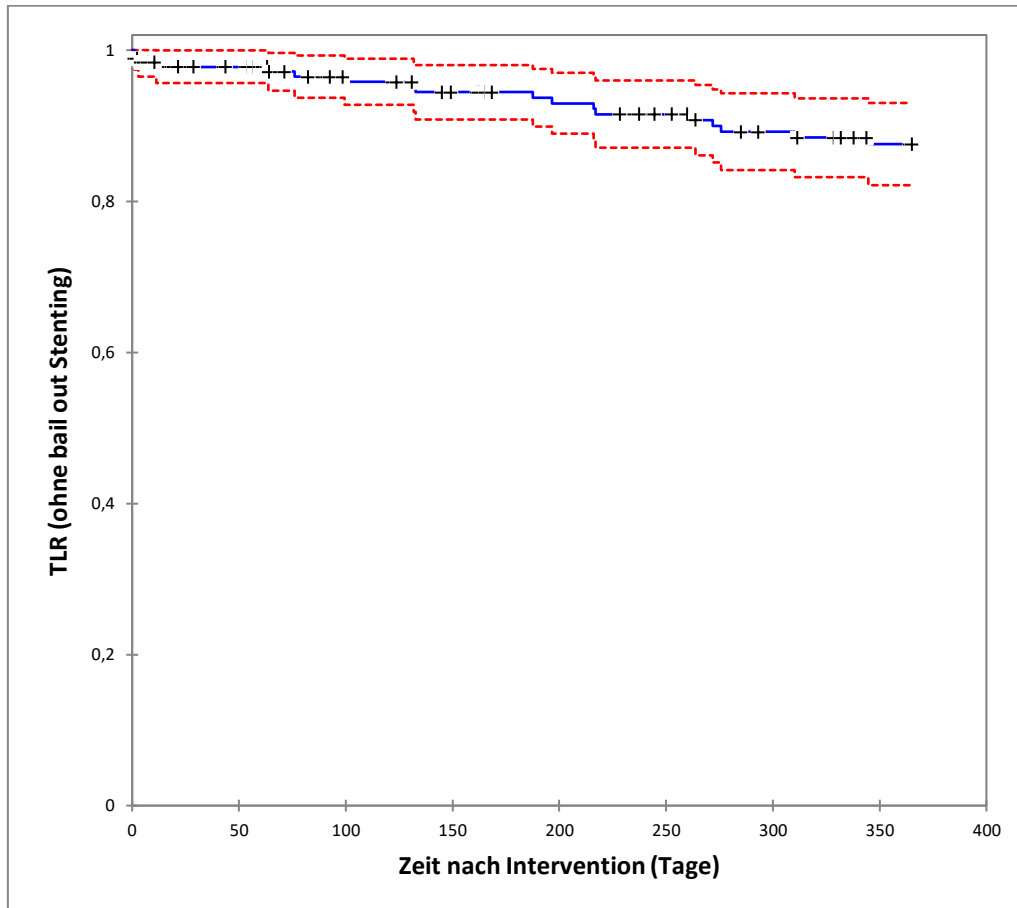
	TLR (n=18)	NoTLR (n=100)	p-Wert
<i>Läsionstyp:</i>			
<i>Single</i>	3(16,67)	14 (14,00)	0,767
<i>Multiple</i>	5 (27,78)	24 (24,00)	0,732
<i>Occlusion</i>	9 (50,00)	40 (40,00)	0,428
<i>ND</i>	1 (5,56)	14 (14,00)	0,322
<i>Läsionslänge</i>	63,75 (\pm 35,38)	50,57 (\pm 38,19)	0,006
<i>bail-out Stenting</i>	8 (44,44)	24 (24,00)	0,072
<i>De novo Läsion</i>	12 (66,67)	87 (87,00)	0,031

Tabelle 19: TLR: Target lesion revascularisation, Angaben in absoluten Zahlen (n) in Klammern (%), außer Läsionslänge in (mm) und (\pm SD); ND entspr. not described

In diesem Fall zeigt sich im Unterschied zur vorhergegangenen Auswertung (vgl. Tabelle 18) nur noch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Läsionslänge (TLR: 63,75 \pm 35,38 mm / NoTLR: 50,57 \pm 38,19 mm) (p=0,006) und dem Anteil an de novo Läsionen (TLR: n=12, 66,67% / NoTLR n=87, 87,00%) (p=0,031). Die Durchführung eines bail-out Stentings hat unter statistischen Aspekten knapp keinen Einfluss auf das Erreichen des primären Endpunkts (p=0,072). Die Läsionstypen sind gleichmäßig über beide Gruppen verteilt (vgl. Tabelle 19). Abbildung 31 stellt die kumulative Überlebensfunktion (inkl. 95% KI) für das TLR-freie Überleben innerhalb von 12 Monaten dar, einschließlich der sekundären Offenheitsrate der bail out Prozeduren, die in diesem Fall nicht als TLR definiert werden.

Abbildung 31 zeigt die kumulative Kaplan-Meier-Funktion (inkl. 95% KI) aller Interventionen hinsichtlich des TLR freien Überlebens, wenn bail-out Prozeduren nicht als TLR definiert werden.

Abbildung 31: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): TLR (ohne bail out stenting) (12 Monate)



3.2.4 Sekundärer Endpunkt: TLR innerhalb von 6 Monaten / Gesamt mortalität

Die statistische Analyse des sekundären Endpunkts ist primär bei 149 Patienten (80,11 %) möglich. Von den ursprünglich 186 eingeschlossenen Patienten versterben 11(5,90 %) während des Beobachtungszeitraums von 6 Monaten, 2 (1,06 %) Patienten erleiden einen Myokardinfarkt. Insgesamt fallen folglich 26 (19,89 %) der 186 untersuchten Patienten bezüglich der Evaluation des sekundären Endpunkts in die Gruppe *Loss to follow-up*. Abbildung 32 stellt die kumulative Überlebensfunktion für das Erreichen eines beliebigen Endpunkts innerhalb von 6 Monaten dar. Der Log-Rank Test zeigt hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Überlebenskurven ($p=0,620$).

Abbildung 32: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): Beliebiger Endpunkt erreicht (6 Monate)

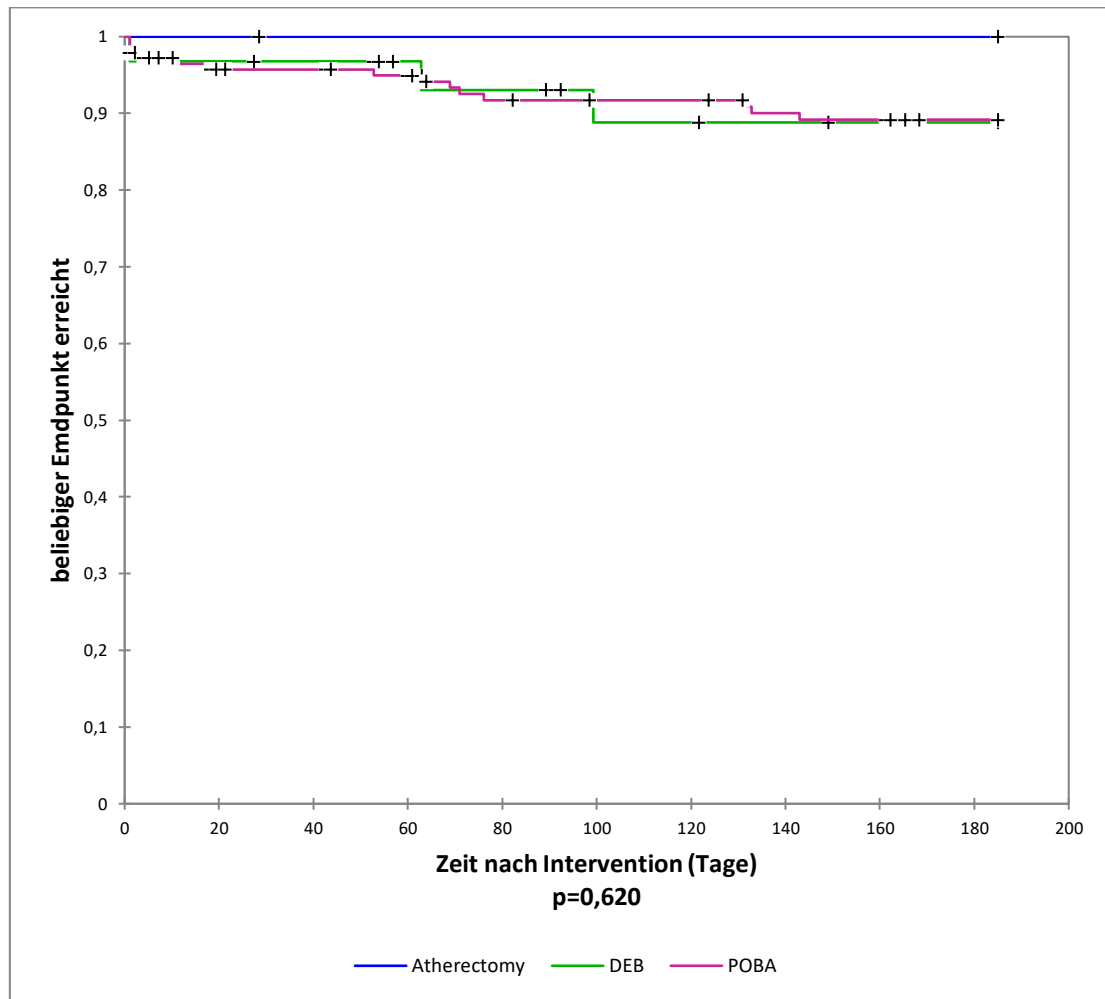


Abbildung 32: POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon

3.2.5 Sekundärer Endpunkt: TLR innerhalb von 6 Monaten

Bezüglich des Auftretens einer TLR nach 6 Monaten erfolgt die Analyse zunächst mit eingeschlossenen bail-out Stentprozeduren (n=45, 30,83%) im Sinne einer TLR mit Verlust der primären Offenheit (vgl. 3.2.3). Auch im Rahmen der Analyse des sekundären Endpunkts kann auf Grund der zu geringen Fallzahl (n=8) innerhalb der DA Gruppe eine statistische Analyse bezüglich eines möglicherweise signifikant häufigerem oder seltenerem Erreichens des sekundären Endpunkts nicht durchgeführt werden. Es kann auch hier lediglich der Vergleich der jeweiligen relativen Häufigkeit $[h_n]$ mögliche Tendenzen aufzeigen. Insgesamt kann die statistische Analyse nur begrenzt valide Daten liefern, da die Fallzahlen sehr kleine Werte annehmen.

Es zeigt sich wie bereits bei der Analyse des primären Endpunkts, dass das Risiko der DA Gruppe (n=8, $h_n=0,13$) für eine TLR innerhalb von 6 Monaten inklusive bail-out Prozeduren dem der DEB Gruppe (n=22, $h_n=0,18$) entspricht und in etwa einem Drittel der POBA Gruppe (n=116, $h_n=0,38$) entspricht. Die Fallzahl ist allerdings zu klein, um mögliche Rückschlüsse zuzulassen. Die statistische Analyse hinsichtlich des Auftretens einer TLR innerhalb von 6 Monaten innerhalb der POBA oder der DEB Gruppe erbringt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,115$). Bezüglich der relevanten Läsionscharakteristika der Interventionen die den sekundären Endpunkt erreichen, finden sich zwischen den beiden Gruppen ebenfalls keine relevanten Unterschiede (vgl. Tabelle 20). So ist auch beispielsweise der Anteil an primären Gefäßverschlüssen (*Occlusion* n=23 46,94%) in den Gruppen gleichmäßig verteilt ($p=0,955$), bei allerdings insgesamt sehr kleiner Fallzahl. Ebenso fällt auf, dass sich die beiden Gruppen bezüglich der Durchführung eines bail-out Stentings (DEB n=4, 80,00% und POBA n=40, 86,95%) nicht unterscheiden. Das relative Risiko für Patienten der POBA Gruppe im Vergleich zu Patienten der DEB Gruppe den sekundären Endpunkt im Sinne einer TLR zu erreichen, ist mit 1,127 (95% KI 0,984 – 1,292) statistisch nicht signifikant erhöht.

Tabelle 20: TLR (inkl. bail-out Stenting als TLR): Gruppen- / Läsionscharakteristika

	POBA (n=118)	DEB (n=23)	DA (n=8)⁴⁵	ALL (n=149)	p-Wert⁴⁵
<i>TLR</i>	46 (38,98)	5 (21,74)	1 (25,00)	52 (38,35)	0,115
<i>Läsionstyp:</i>					
<i>Single</i>	5 (10,87)	0 (00,00)	0 (00,00)	5 (10,20)	0,438
<i>Multiple</i>	14 (30,43)	1 (20,00)	0 (00,00)	13 (26,53)	0,627
<i>Occlusion</i>	19 (41,30)	2 (40,00)	1 (50,00)	23 (46,94)	0,955
<i>ND</i>	8 (17,39)	2 (40,00)	0 (0,00)	10 (20,41)	0,227
<i>Läsionslänge (mm)</i>	66,51 ($\pm 40,86$)	52,00 ($\pm 8,37$)	60 ($\pm 00,00$)	64,89 ($\pm 38,16$)	0,722
<i>bail-out Stenting</i>	40 (86,95)	4 (80,00)	1 (50,00)	45 (91,84)	0,668

Tabelle 20: TLR: Target lesion revascularisation, Angaben in absoluten Zahlen (n) in Klammern (%), außer Läsionslänge in (mm) und (\pm SD); POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie; ND entspr. not described

⁴⁵ p-Wert: auf Grund der zu geringen Fallzahlen (DA n=8) ist nur ein statistischer Vergleich zwischen POBA und DEB Gruppe möglich (Chi-Quadrat-Test / Mann-Whitney-U-Test)

Untersucht man nun, wie bereits unter 3.2.3, das Auftreten einer TLR innerhalb von 6 Monaten ohne bail-out Stenting als TLR zu definieren, so reduziert sich die Zahl der auswertbaren Interventionen um 10 auf 139 (74,73%), von denen insgesamt 9 (6,47%) Läsionen den sekundären Endpunkt im Sinne einer TLR erreichen. Wobei 8 (88,89%) der 9 TLR innerhalb der POBA Gruppe, 1 (11,11%) in der DEB Gruppe und keine in der DA Gruppe dokumentiert sind. Bezüglich des Erreichens des primären Endpunkts zeigt sich zwischen den Gruppen POBA und DEB kein statistisch relevanter Unterschied ($p=0,719$).

Mit insgesamt 5 (55,56%) Reinterventionen bildet der initiale Läsionstyp *occlusion* die größte Gruppe, gefolgt von 3 (33,33%) *multiple stenosis* und 1 (11,11%) *single stenosis* Typen. Die durchschnittliche Läsionslänge beträgt $76,25 \pm 35,68$ mm. Ein statistischer Vergleich der einzelnen Charakteristika ist bei zu geringen Fallzahlen lediglich bezüglich der Läsionslänge, und auch hier nur unter Vorbehalt, möglich. Es zeigt sich kein statistisch relevanter Unterschied ($p=0,826$), wenngleich die Interpretation der berechneten Daten nur eingeschränkt möglich ist.

Ein statistischer Vergleich der erhobenen Daten der DA Gruppe ist auf Grund der ebenfalls zu kleinen Fallzahl ($n=8$) nicht durchführbar. Der Vergleich der relativen Häufigkeiten für eine TLR innerhalb von 6 Monaten zeigt mit $h_n=0,00$ für die DA Gruppe, $h_n=0,07$ für die POBA Gruppe und $h_n=0,05$ für DEB keinen relevanten Unterschied. In Tabelle 21 ist das Erreichen des sekundären Endpunkts im Sinne einer TLR innerhalb von 6 Monaten differenziert nach Gruppen, Läsionstyp und Länge dargestellt.

Tabelle 21: TLR (bail-out stenting nicht als TLR): Gruppen / Läsionscharakteristika

	POBA (n=111)	DEB (n=20)	DA (n=8)⁴³	ALL (n=139)	p-Wert⁴⁶
<i>TLR</i>	8 (7,20)	1 (5,00)	0 (00,00)	9 (6,47)	0,719
<i>Läsionstyp:</i>					
<i>Single</i>	0 (00,00)	0 (00,00)	0 (00,00)	0 (00,00)	----
<i>Multiple</i>	2 (25,00)	1 (100,00)	0 (0,00)	3 (33,33)	----
<i>Occlusion</i>	5 (62,50)	0 (0,00)	0 (0,00)	5 (55,56)	----
<i>ND</i>	1 (12,50)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (11,11)	----
<i>Läsionslänge (mm)</i>	78,56 (±40,59)	60 (±00,00)	00,00 (±0,00)	76,25 (±35,68)	0,826

Tabelle 21: TLR: Target lesion revascularisation, Angaben in absoluten Zahlen (n) in Klammern (%), außer Läsionslänge in (mm) und (±SD); ISR: In Stent Restenose, POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie, ND entspr. not described

Das relative Risiko für Patienten der POBA Gruppe im Vergleich zu Patienten der DEB Gruppe sich innerhalb von 6 Monaten eine TLR unterziehen zu müssen, ist mit 1,053 (95% KI 0,836 – 1,326) statistisch nicht signifikant erhöht.

Vergleicht man jetzt die Charakteristika von allen Läsionen (n=52), die den sekundären Endpunkt erreichen (inkl. bail-out Stenting als TLR) und die Läsionseigenschaften der nach 6 Monaten TLR freien Interventionen (n=97), dann zeigt sich zunächst ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Läsionstypen. Der Anteil an *Single* Läsionen (n=48, 32,21%) die den sekundären Endpunkt erreichen, ist in der TLR Gruppe (n=5, 9,96%) signifikant niedriger als in der NoTLR Gruppe (n=43, 44,33 %) (p=<0,0001). Im Gegensatz dazu ist der Anteil an Indexläsionen vom Typ *Occlusion* (n=44, 29,53%) in der Gruppe TLR nach 6 Monaten (n=22, 42,31%) im Vergleich zur Gruppe NoTLR (n=22, 22,68%) signifikant erhöht (p=0,012). Bezüglich der Läsionslänge zeigt sich ebenfalls, dass sich die beiden Gruppen statistisch signifikant voneinander unterscheiden. In der TLR Gruppe finden sich längere Stenosen mit durchschnittlich 60,61 ±38,09 mm und in der NoTLR Gruppe eine kürzere Läsionslänge mit 50,13 ±37,45 (p=0,042). Tabelle 22 zeigt eine Übersicht über den Vergleich zwischen den Gruppen „*sekundärer Endpunkt, TLR nach 6 Monaten erreicht*“ (entspr. TLR,

⁴⁶ p-Wert: auf Grund der zu geringen Fallzahlen (DA n=8) ist nur ein statistischer Vergleich zwischen POBA und DEB Gruppe möglich (Chi-Quadrat-Test / Mann-Whitney-U-Test). Auf Grunde der insgesamt zu geringen Fallzahl lassen sich teilweise keine statistisch validen Tests durchführen;

n=52) und „sekundärer Endpunkt, TLR nach 6 Monaten nicht erreicht“ (entspr. NoTLR n=97) bezüglich der relevanten Läsionscharakteristika.

Tabelle 22: Vergleich TLR (inkl. bail-out stenting definierte als TLR) / NoTLR

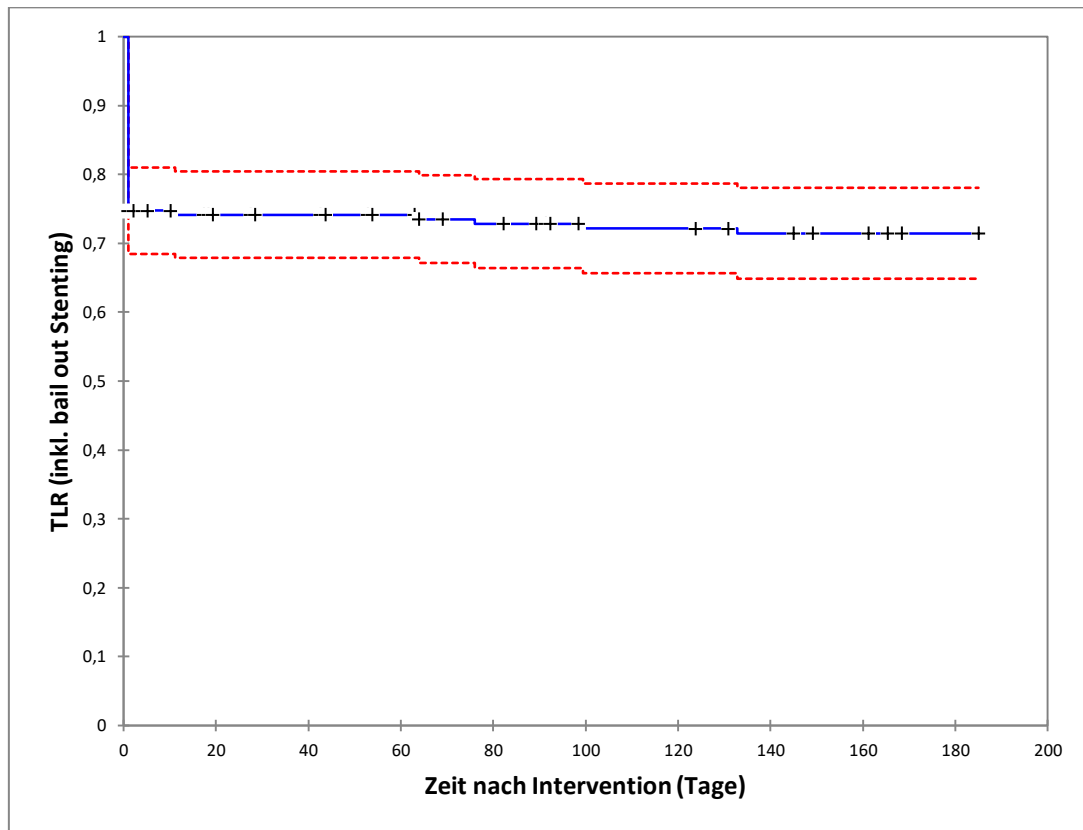
	TLR (n=52)	NoTLR (n=97)	p-Wert
<i>Läsionstyp:</i>			
<i>Single</i>	5 (9,96)	43 (44,33)	< 0,0001
<i>Multiple</i>	15 (28,84)	21 (21,65)	0,328
<i>Occlusion</i>	22 (42,31)	22 (22,68)	0,012
<i>ND</i>	10 (19,23)	11 (11,34)	0,187
<i>Läsionslänge</i>	60,61 (±38,09)	50,13 (±37,45)	0,042
<i>bail-out Stenting</i>	45 (86,54)	0 (0,00)	< 0,0001 ⁴⁷
<i>De novo Läsion</i>	44 (84,62)	88 (90,72)	0,264

Tabelle 22: TLR: Target lesion revascularisation, Angaben in absoluten Zahlen (n) in Klammern (%), außer Läsionslänge in (mm) und (±SD), ND entspr. not described

Abbildung 33 zeigt die kumulative Kaplan-Meier-Funktion (inkl. 95% KI) hinsichtlich des TLR freien Überlebens innerhalb von 6 Monaten, wenn bail-out Prozeduren als TLR definiert werden.

⁴⁷ Vergleich bail-out Stenting zwischen TLR und NoTLR wenn bail-out Stenting als TLR definiert wird nicht aussagekräftig

Abbildung 33: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): TLR (inkl. bail out stenting) (6 Monate)



Wie bereits in der Analyse des primären Endpunkts und in der Charakterisierung der Läsionstypen gezeigt wird, können auch die Läsionen hinsichtlich ihrer primären Offenheit nach 6 Monaten analysiert werden, ohne die Durchführung eines bail-out Stenting als TLR zu definieren.

Tabelle 23 zeigt dementsprechend eine Übersicht über die Gruppen „sekundärer Endpunkt im Sinne einer TLR nach 6 Monaten erreicht“ (entspr. TLR, n=9) und „sekundärer Endpunkt im Sinne einer TLR nach 6 Monaten nicht erreicht“ (NoTLR, n=130). Die Zahl der zu untersuchenden Patienten verringert sich auf n=139, da 10 Patienten nach durchgeführtem bail-out Stenting die Kriterien des 6 Monats follow-up nicht erfüllen.

Tabelle 23: Vergleich TLR (bail-out Stenting nicht als TLR) / NoTLR

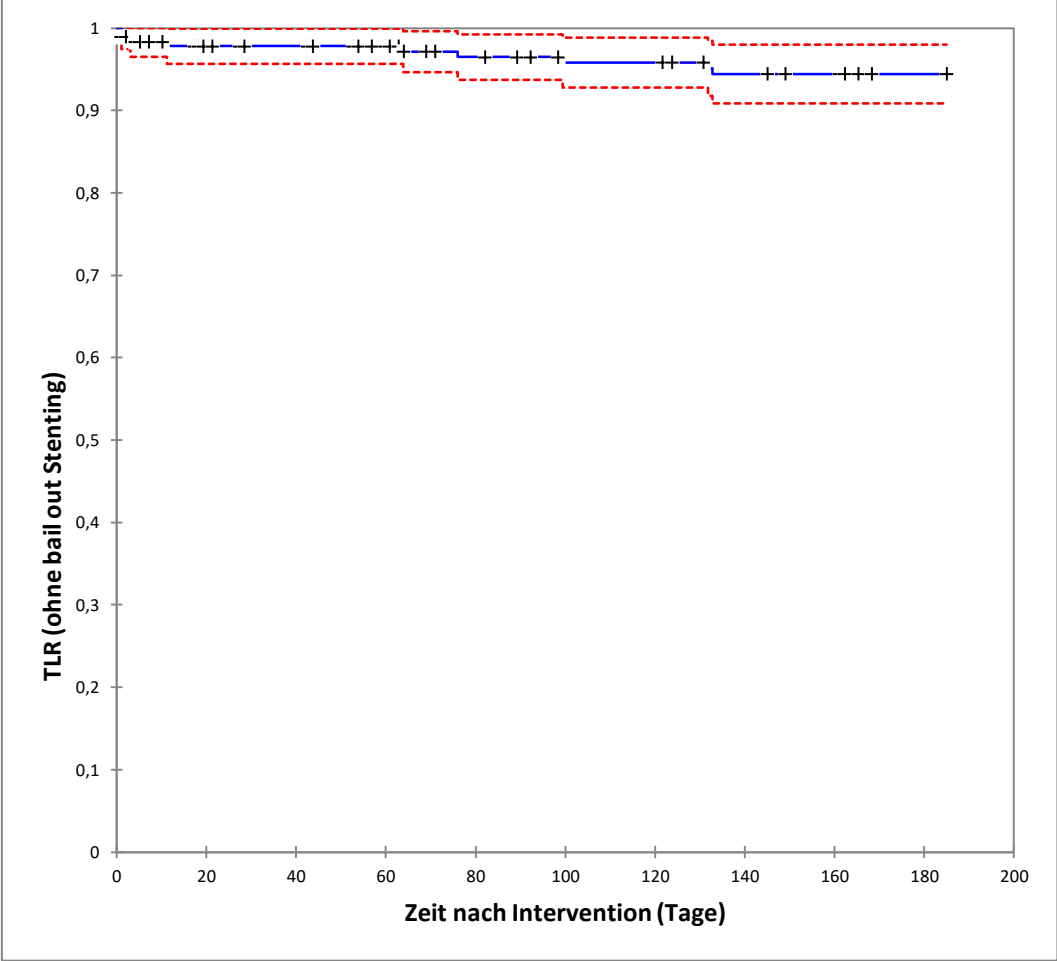
	TLR (n=9)	NoTLR (n=130)	p-Wert
<i>Läsionstyp:</i>			
<i>Single</i>	0 (00,00)	46 (35,38)	0,029
<i>Multiple</i>	3 (33,33)	31 (23,85)	0,522
<i>Occlusion</i>	5 (55,56)	36 (27,69)	0,076
<i>ND</i>	1 (11,11)	17 (13,07)	0,865
<i>Läsionslänge</i>	63,75 (\pm 35,38)	50,57 (\pm 38,19)	0,006
<i>bail-out Stenting</i>	2 (22,22)	33 (25,38)	0,833
<i>De novo Läsion</i>	6 (66,67)	111 (85,38)	0,372

Tabelle 23: TLR: Target lesion revascularisation, Angaben in absoluten Zahlen (n) in Klammern (%), außer Läsionslänge in (mm) und (\pm SD), ND entspr. not described

In diesem Fall zeigt sich im Unterschied zur vorhergegangenen Auswertung (vgl. Tabelle 22) ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Läsionslänge (TLR: 63,75 \pm 35,38 mm / NoTLR: 50,57 \pm 38,19 mm) ($p=0,006$). Auch der Anteil an *Single* Stenosen unterscheidet sich innerhalb der Gruppen signifikant. In der TLR Gruppe nach 6 Monaten findet sich keiner dieser Läsionstypen. In der NoTLR Gruppe ist der Anteil des Läsionstyp *Single* prozentual ($n= 46, 35,38\%$) am größten ($p=0,029$). Die übrigen Läsionstypen sind statistisch gleichmäßig über beide Gruppen verteilt (vgl. Tabelle 23). Jedoch ist zu sehen, dass der prozentuale Anteil des Läsionstyp *Occlusion* in der TLR Gruppe (55,56%) deutlich höher ist als in der NoTLR Gruppe (27,69%). Die fehlende statistische Signifikanz ist der geringen Fallzahl geschuldet, eine klinisch relevante Tendenz ist jedoch zu erkennen. Die Durchführung eines bail-out Stentings hat keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer TLR innerhalb von 6 Monaten ($p=0,833$).

Abbildung 34 stellt schließlich die kumulative Überlebensfunktion (inkl. 95% KI) für das TLR-freie Überleben innerhalb von 6 Monaten dar, einschließlich der sekundären Offenheitsrate der bail out Prozeduren, die in dieser Analyse nicht als TLR definiert werden.

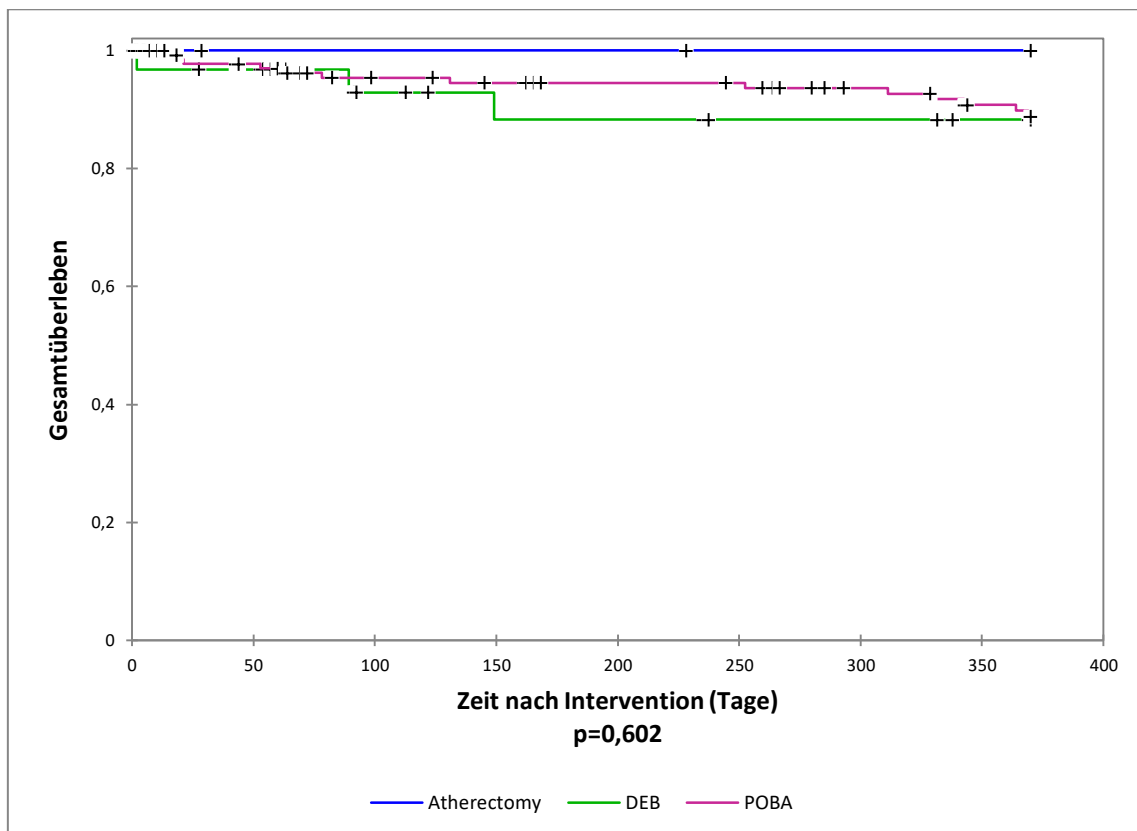
Abbildung 34: Ereigniszeitanalyse (Kaplan-Meier): TLR (ohne bail out stenting) (6 Monate)



3.2.6 Sekundärer Endpunkt: Gesamtmortalität

Abschließend wird nun noch die Gesamtmortalität der untersuchten Patienten über den Zeitraum von 12 Monaten analysiert. Abbildung 35 zeigt die Überlebenszeitanalyse aller 186 eingeschlossenen Patienten der drei untersuchten Gruppen, POBA, DEB und DA über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Der Log-Rank-Test zeigt keinen statistischen Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p=0,602$). Von allen primär eingeschlossenen Patienten ($n=186$) versterben innerhalb des Überwachungszeitraums von 12 Monaten insgesamt 16 (8,60 %). 13 (81,25%) der verstorbenen Patienten gehören der POBA Gruppe, die restlichen 3 (18,75%) Patienten der DEB Gruppe an. Es versterben somit 12,5% aller Patienten der DEB Gruppe ($n=31$) und 9,77 % der POBA Gruppe ($n=146$) innerhalb von 12 Monaten. Statistisch ist kein Unterschied zwischen den Gruppen zu ermitteln ($p=0,892$) In der kleinen DA Gruppe ($n=9$) ist innerhalb von 12 Monaten kein Todesfall dokumentiert. Von den 16 verzeichneten Todesfällen treten wiederum 10 (62,5%) innerhalb der ersten 6 Monate auf, hiervon alle 3 Todesfälle der DEB (100%) Gruppe und 7 (53,85%) der POBA Gruppe. Durchschnittlich versterben die Patienten 161 Tage nach Intervention (Range: 1 – 364 Tage).

Abbildung 35: Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier): Überleben (12 Monate)



Von den insgesamt 142 Patienten, die in der Analyse der Mortalität innerhalb von 12 Monaten untersucht werden können, beträgt die durchschnittliche präinterventionelle Rutherford Klasse der verstorbenen Patienten 3,4. Die durchschnittliche Rutherfordklassifikation der übrigen Patienten, die die Kriterien für das 12 Monats follow-up erfüllen, liegt bei 3,2. Hier ist kein Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen ($p=0,186$). Der Anteil an Patienten mit koronarer Herzerkrankung liegt bei den verstorbenen Patienten bei 100% ($n=16$), bei den restlichen 126 Patienten bei 62,7% ($n=79$). Hier zeigt der Chi-Quadrat Test einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,003$). Eine arterielle Hypertonie weisen ebenso 100 % der im Überwachungszeitraum verstorbenen Patienten auf ($n=16$). Der Anteil bei den überlebenden Patienten liegt mit 89,68 % ($n=113$) ähnlich hoch, hier zeigt sich jedoch statistisch kein Unterschied ($p=0,178$). Tabelle 24 zeigt einen Überblick über die relevanten Charakteristika der verstorbenen und überlebenden Patienten nach 12 Monaten.

Tabelle 24: Charakteristika Mortalität innerhalb von 12 Monaten

	Verstorben (n=16)	Überlebt (n=126)	p-Wert
<i>DEB</i>	13 (81,25)	100 (79,36)	---
<i>POBA</i>	3 (18,75)	19 (15,08)	---
<i>DA</i>	0 (00,00)	7 (5,56)	---
<i>Alter</i>	75,17 ($\pm 6,2$)	72,77 ($\pm 9,7$)	0,502
<i>Rutherford präint.</i>	3,4 ($\pm 0,9$)	3,2 ($\pm 0,9$)	0,186
<i>arterielle Hypertonie</i>	16 (100)	113 (89,68)	0,178
<i>KHK</i>	16 (100)	79 (62,7)	0,003
<i>BMI</i>	26,52 ($\pm 5,51$)	26,50 ($\pm 4,16$)	0,946
<i>Diabetes mellitus:</i>	3 (18,75)	51 (40,48)	0,092

Tabelle 24: Angaben in absoluten Zahlen (n) in Klammern (%), außer Rutherfordklassifikation, Alter (y) (\pm SD); BMI (\pm SD), POBA: plain old balloon angioplasty, DEB: drug-eluting balloon, DA: direktionale Atherektomie

4 Diskussion

Insgesamt spiegeln die Ergebnisse der Untersuchung die wenigen in der aktuellen Literatur verfügbaren Daten bezüglich der Behandlung und des Therapieerfolgs von A. poplitea Läsionen wider. So erreichen in dieser Untersuchung ca. 48 % der Fälle, die mittels POBA behandelt wurden den primären Endpunkt, wenn bail-out Stenting als unmittelbares Erreichen des Endpunkts definiert wird. Zu einem in etwa gleichen Ergebnis für diese Gruppe kommt die 2015 publizierte ETAP Studie, mit ca. 45 % primärer Offenheitsrate nach 12 Monaten für dieses Patientenkollektiv (Rastan, Krankenberg et al. 2015). Definiert man nun bail-out Stenting nicht als unmittelbares Auftreten einer Restenose, so kommt diese Analyse zu etwas besseren Ergebnissen als die ETAP Studie. Hier zeigt sich, dass dann lediglich 18 % der Patienten den primären Endpunkt erreichen. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer 2006 publizierten Studie, in der sich eine angiographisch ermittelte primäre Offenheit nach 12 Monaten von ca. 70 % nach Stentimplantation zeigte (Schillinger, Sabeti et al. 2006). In der ETAP Studie erreichen 66 % der Patienten den primären Endpunkt, der hier jedoch als Offenheit der Zielläsion anhand duplexsonographischer Kriterien definiert wurde. Eine 2014 im Journal of Vascular Surgery publizierte Studie zeigt ähnliche Ergebnisse hinsichtlich des Ausbleibens einer Restenose nach 12 Monaten. Hier erreichten 65 % von 211 retrospektiv untersuchten Patienten den primären Endpunkt, definiert über einen peak-systolic-velocity Quotienten $>2,4$ in der Duplexsonographie des Zielgefäßes nach 12 Monaten. In dieser Untersuchung wurden jedoch nur Interventionen im Bereich der distalen A. poplitea unterhalb des Kniegelenks untersucht, also im Bereich des P3 Segments (Siracuse, Gill et al. 2014).

An dieser Stelle muss festgehalten werden, dass im Rahmen der in dieser Untersuchung durchgeführten retrospektiven Analyse jedoch ein rein klinischer primärer Endpunkt gewählt wurde. Das Auftreten oder Ausbleiben einer TLR lässt in diesem Zusammenhang zwar Rückschlüsse auf den klinischen Erfolg oder Misserfolg der durchgeführten Prozedur zu. Für eine genauere Aussage bezüglich des Auftretens einer Restenose wären jedoch follow-up Untersuchungen mittels farbkodierter Duplexsonographie zur Bestimmung des Lumendurchmessers sowie ggf. der peak-systolic-velocity, bzw. der peak systolic velocity ratio⁴⁸ nötig gewesen.

Die analysierten Daten zeigen zudem einen signifikanten Unterschied zwischen dem Auftreten einer TLR in Abhängigkeit der TASC Klassifikation (Jaff, White et al. 2015). So zeigt sich

⁴⁸ PSV-ratio: PSV im Bereich der Zielläsion / PSV im Bereich vor der Zielläsion

in der Analyse des primären Endpunkts, dass sich TASC A Läsionen, bzw. der Läsionstyp *single* in der TLR Gruppe nach 12 Monaten statistisch signifikant seltener finden. Vergleicht man die Läsionseigenschaften der nach 6 Monaten TLR freien Interventionen, dann zeigt sich auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der TASC A Läsionen, bzw. Läsionstyp *Single*, die auch den sekundären Endpunkt TLR nach 6 Monaten statistisch signifikant seltener erreichen. Im Gegensatz dazu ist der Anteil an Indexläsionen vom Typ *Occlusion* oder TASC D in der Gruppe TLR nach 6 Monaten statistisch signifikant erhöht. Diese Daten decken sich auch mit der Leitlinienempfehlungen (ACCF/AHA 2011) und weisen darauf hin, dass die Indikation zur interventionellen Sanierung komplexer oder komplett verschlossener Läsionen im Bereich der A. poplitea möglicherweise strenger zu stellen ist. Insgesamt zeigen sowohl die Literaturrecherche als auch die bisher verfügbaren Daten, dass ein großer Bedarf an Untersuchungen besteht, um die komplexere Anatomie, Physiologie und Biomechanik im Bereich der A. poplitea besser zu verstehen und folglich behandeln zu können. Auf Grund der speziellen mechanischen und anatomischen Gegebenheiten sind jedoch eigens für diesen Gefäßabschnitt entwickelte Leitlinien unabdingbar, große prospektive randomisierte Studien fehlen jedoch weiterhin.

Eine weitere Rolle auf das eventfreie Überleben, bzw. das Erreichen des primären und sekundären Endpunkts scheint die Läsionslänge zu spielen. So zeigt sich insgesamt eine durchschnittliche Läsionslänge von 52,96 ($\pm 37,34$) mm mit einer durchschnittlich angewendeten Ballonlänge von 92,96 ($\pm 52,19$) mm. Kürzere Läsionen (33,33 [$\pm 13,92$] mm) werden eher mittels DA behandelt. Lange Läsionen (69,68 [$\pm 27,75$] mm) werden vornehmlich mit längeren DEB therapiert, während mittellange Läsionen (50,57 [$\pm 39,62$] mm) vor allem mittels POBA behandelt werden. Es zeigt sich hinsichtlich der Läsionslänge in der statistischen Analyse ein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer TLR sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten. Durchschnittlich längere Läsionen erreichen diese Endpunkte signifikant häufiger als kürzere Zielläsionen. Auch hier muss in Zukunft das richtige Therapiekonzept Gegenstand intensiver Forschung bleiben um ggf. alternative Behandlungsoptionen zu entwickeln oder etablierten Verfahren weiter zu optimieren.

Somit ist an dieser Stelle die Stentimplantation als mögliches weiteres Therapieverfahren zu diskutieren. Eine valide Aussage hinsichtlich des Erreichens der definierten Endpunkte bei Läsionen mit Stentimplantation lässt sich auf Grundlage der im Rahmen dieser Untersuchung analysierten Daten nicht treffen. Zunächst wird eine Stentimplantation nur im Rahmen von

bail-out Stenting durchgeführt. Der Vergleich zwischen primärer Stentimplantation und erfolgreicher PTA ist daher nicht möglich. Zudem findet sich nur eine relativ kleine Gruppe von Interventionen in denen die neueste Generation Stents, der Supera-Stent zu Einsatz kommt. Dieser Stenttyp scheint jedoch insbesondere zur Implantation zur Versorgung von Läsionen im Bereich der A. poplitea geeignet zu sein. Eine 2013 publizierte retrospektive Studie zeigt für 101 Läsionen der A. poplitea mit einer Länge von $84,3 \pm 45,1$ mm (range: 40 - 240 mm) eine Residualstenose $<30\%$ in $98,0\%$ der Prozeduren, sowie eine primäre Offenheitsrate von $87,7 \pm 3,7\%$ und eine sekundäre Offenheitsrate von $96,5 \pm 2,0\%$ nach 12 Monaten. In 51 mittels Durchleuchtung kontrollierten Fällen konnte zudem keine Stentfraktur nachgewiesen werden. (Scheinert, Werner et al. 2013) Auch andere retrospektive Analysen kamen zu einem ähnlichen Ergebnis, mit einer primären Offenheitsrate von 86.3% für die distale AFS und prox. AFP (Scheinert, Grummt et al. 2011, Werner, Paetzold et al. 2014). Die relativ kleine Fallzahl an Supera-Stents im Rahmen des bail-out Stetings erklärt sich durch den Erhebungszeitraum der Daten. Es werden Interventionen aus dem Zeitraum 2009 – 2014 eingeschlossen, die Zulassung des Super-Stents für pAVK Patienten durch die FDA⁴⁹ in den USA erfolgte allerdings erst im Jahr 2014⁵⁰. Hier sind weitere Studien hinsichtlich des Vergleichs der Offenheitsraten oder dem Auftreten von Stentfrakturen zwischen den einzelnen Stenttypen explizit für den Bereich der A. poplitea nötig.

Zuletzt muss an dieser Stelle das Verfahren der direktionalen Atherektomie diskutiert werden. Im Rahmen der durchgeführten Untersuchung ist die Fallzahl der beobachteten Patienten, die mittels DA behandelt wurden, zu klein um eine Aussage hinsichtlich des Therapieerfolgs treffen zu können. Allerdings zeigen größere Studien wie die DEFINITE-LE⁵¹ Studie erfolgversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Offenheitsraten der mittels Atherektomie behandelten Zielläsionen nach 12 Monaten (McKinsey, Zeller et al. 2014). Weitere Studien auch bezüglich möglicher Kombinationen der einzelnen Verfahren müssen folgen.

Bezüglich des Aufbaus der Untersuchung und der folgenden Validität der Daten muss bedacht werden, dass es sich hier um eine rein retrospektive Datenbankanalyse handelt. Um weiterführende, valide Erkenntnisse gewinnen zu können und einen möglichen Vorteil eines Therapieregimes herauszuarbeiten, sind daher weitere kontrollierte, randomisierte Studien nötig.

⁴⁹ FDA: Food and Drug Administration

⁵⁰ Premarket Approval: SUPERA PERIPHERAL STENT SYSTEM: PMA-Number: P120020, Docket Number: 14M-0434, Decision Date: 03/28/2014

⁵¹ Lower extremity revascularization using directional atherectomy: 12-month prospective results of the DEFINITIVE LE study.

5 Zusammenfassung

Die peripher arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität stellt mit einer Prävalenz von 29 % bei Patienten mit erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil ein bedeutendes Krankheitsbild in der Bevölkerung dar und bedarf einer kontinuierlichen Evaluation und Weiterentwicklung der Therapiestrategien. Die wesentlichen diagnostischen Schritte dieser Erkrankung bestehen aus einer sorgfältigen Anamnese, einer gründlichen körperlichen Untersuchung sowie einer weiterführenden apparativen Diagnostik mittels ABI Bestimmung, farbkodierter Duplexsonographie und ggf. folgender CT Angiographie oder MR Angiographie.

Therapeutisch steht eine Vielzahl an möglichen konservativen und interventionellen Verfahren zur Behandlung betroffener Patienten zur Verfügung. Neben einer allgemeinen Risikoreduktion muss die Indikationsstellung der anzuwendenden Therapie im Einzelfall vom behandelnden Arzt streng geprüft und individuell in Abstimmung mit dem Patienten unter Berücksichtigung der aktuell gültigen Leitlinien erfolgen. Auf Grund der anatomischen und physikalischen Besonderheiten stellt die im Rahmen dieser Untersuchung analysierte interventionelle Versorgung von Läsionen im Bereich der A. poplitea bei symptomatischer pAVK eine besondere Herausforderung dar.

Untersucht und verglichen wurden die am häufigsten angewendeten interventionellen Standardverfahren, die einfache PTA mittels Ballon mit und ohne medikamentöser Beschichtung sowie die direktionale Atherektomie, im Rahmen von insgesamt 186 Interventionen im Bereich der A. poplitea, die im Zeitraum 2009 - 2014 am deutschen Herzzentrum München und am Klinikum rechts der Isar durchgeführt und in der angiologischen Datenbank dokumentiert wurden.

Bei insgesamt 139 Patienten konnten nach 6 Monaten und bei 118 Patienten nach 12 Monaten die definierten follow-Up Daten erhoben werden. Diese wurden hinsichtlich des Erreichens des primären Endpunkts, dem Auftreten einer Zielläsionsrevaskularisation nach 12 Monaten und dem sekundären Endpunkt, der Gesamtmortalität und dem Auftreten einer Zielläsionsrevaskularisation nach 6 Monaten ausgewertet.

In der statistischen Analyse, die mittels XLStat durchgeführt wurde, zeigte sich ein homogenes Patienten- und Läsionskollektiv, das sich weitestgehend gleichmäßig auf die 3 Gruppen verteilt. Es stellt sich heraus, dass sich bei insgesamt hoher technischer und prozeduraler Erfolgsrate kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Erreichens des

primären Endpunkts besteht. Auch hinsichtlich des Erreichens des sekundären Endpunkts zeigt sich zwischen den einzelnen Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Es lässt sich aber zeigen, dass vor allem unkomplizierte, kurzstreckige Läsionen bessere Langzeitergebnisse aufweisen. Allerdings kann die bidirektionale Atherektomie auf Grund der kleinen Fallzahl keiner validen statistischen Analyse unterzogen werden. Zudem lässt sich statistisch belegen, dass das gleichzeitige Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung mit einer erhöhten Mortalität einhergeht und möglicherweise als Indikator für einen schweren und komplikativen Krankheitsverlauf dienen kann. Die gewonnenen Daten decken sich im Wesentlichen mit der aktuellen Studienlage, es sind jedoch noch weiterführende klinische Studien, insbesondere unter Berücksichtigung der neuesten Stenttechnologien notwendig, um den betroffenen Patienten eine optimale Therapie anbieten zu können.

6 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ABI	Ankle-Brachial-Index
AFC	Arteria femoralis communis
AFS	Arteria superficialis
AT1	Angiotensin 1 Rezeptor
A.Pop.	Arteria Poplitea
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BMS	bare-metal Stent
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
Ch.	Charrière
CLI	critical limb ischemia
CRP	C-reaktives Peptid
CTA	Computertomographische Angiographie
DA	direktionale Atherektomie
DEB	Drug-eluting Ballon
DES	Drug-eluting Stent
DUS	Duplex Ultraschall
ESC	European Society of Cardiology
Fr.	French
FDA	Food and Drug Administration
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
INR	International Normalized Ratio

ISR	In-Stent Restenose
KHK	Koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
LAD	left anterior descending
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp (a)	Lipoprotein (a)
M.	Musculus
Mm.	Musculi
MRA	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
POBA	plain old balloon angioplasty
PSV	Peak Systolic Velocity
PTA	Perkutane transluminale-Angioplastie
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
PSV	peak systolic velocity
RR	Relatives Risiko
TAG	Triacylglyceride
TLR	target lesion revascularisation
V.	Vena

7 Literaturverzeichnis

Aboyans, V., E. Ho, J. Denenberg, L. Ho, L. Natarajan and M. Criqui (2008). "The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects." J Vasc Surg **48**(5): 1197-1203.

Aboyans, V., J.-B. Ricco, M.-L. E. L. Bartelink, M. Björck, M. Brodmann, T. Cohnert, J.-P. Collet, M. Czerny, M. De Carlo, S. Debus, C. Espinola-Klein, T. Kahan, S. Kownator, L. Mazzolai, A. R. Naylor, M. Roffi, J. Röther, M. Sprynger, M. Tendera, G. Tepe, M. Venermo, C. Vlachopoulos, I. Desormais and E. S. D. Group (2017). "2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)." European Heart Journal **39**(9): 763-816.

Aboyans, V., D. Thomas and P. Lacroix (2010). "The cardiologist and smoking cessation." Curr Opin Cardiol **25**(5): 469-477.

ACCF/AHA (2011). "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 **124**(18): 2020-2045.

Acin, F., J. de Haro, S. Bleda, C. Varela and L. Esparza (2012). "Primary nitinol stenting in femoropopliteal occlusive disease: a meta-analysis of randomized controlled trials." J Endovasc Ther **19**(5): 585-595.

American Diabetes Association (2003). "Peripheral arterial disease in people with diabetes." Diabetes Care **26**(12): 3333-3341.

American Diabetes Association (2006). "Standards of medical care in diabetes--2006." Diabetes Care **29 Suppl 1**: S4-42.

Antithrombotic Trialists, C., C. Baigent, L. Blackwell, R. Collins, J. Emberson, J. Godwin, R. Peto, J. Buring, C. Hennekens, P. Kearney, T. Meade, C. Patrono, M. C. Roncaglioni and A. Zanchetti (2009). "Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials." Lancet **373**(9678): 1849-1860.

Arzneitelegamm (2010). "Korrespondenz: Naftidrofuryl (Dusodril, Generika) bei pAVK." Arzneitelegamm **2010**(41): 51-52.

Bandyk, D. F. and J. P. Chauvapun (2007). "Duplex ultrasound surveillance can be worthwhile after arterial intervention." Perspect Vasc Surg Endovasc Ther **19**(4): 354-359; discussion 360-351.

Bender, R. and S. Lange (2001). "Was ist der p-Wert?" Deutsche Medizinische Wochenschrift **126**(15): 39-40.

Bhatt, D. L., K. A. Fox, W. Hacke, P. B. Berger, H. R. Black, W. E. Boden, P. Cacoub, E. A. Cohen, M. A. Creager, J. D. Easton, M. D. Flather, S. M. Haffner, C. W. Hamm, G. J. Hankey, S. C. Johnston, K. H. Mak, J. L. Mas, G. Montalescot, T. A. Pearson, P. G. Steg, S. R. Steinhubl, M. A. Weber, D. M. Brennan, L. Fabry-Ribaud, J. Booth, E. J. Topol and C. Investigators (2006). "Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events." N Engl J Med **354**(16): 1706-1717.

Bhatt, D. L., P. G. Steg, E. M. Ohman, A. T. Hirsch, Y. Ikeda, J. L. Mas, S. Goto, C. S. Liao, A. J. Richard, J. Rother and P. W. Wilson (2006). "International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis." Jama **295**(2): 180-189.

Bishu, K. and E. J. Armstrong (2015). "Supera self-expanding stents for endovascular treatment of femoropopliteal disease: a review of the clinical evidence." Vasc Health Risk Manag **11**: 387-395.

Bley, T. and P. Kuhlencordt (2012). Bildgebende Diagnostik. Operative und interventionelle Gefäßmedizin. E. S. Debus and W. Gross-Fengels. Berlin / Heidelberg, Springer-Verlag.

Bonvini, R. F., A. Rastan, S. Sixt, E. Noory, T. Schwarz, U. Frank, M. Roffi, P. A. Dorsaz, U. Schwarzwald, K. Burgelin, R. Macharzina and T. Zeller (2011). "Endovascular treatment of common femoral artery disease: medium-term outcomes of 360 consecutive procedures." J Am Coll Cardiol **58**(8): 792-798.

Bonzel, T. and C. Hamm (2009). Allgemeines praktisches Vorgehen. Leitfaden Herzkatheter. T. Bonzel and H. CW. Heidelberg, Steinkopff. **1**.

Bosiers, M., P. Peeters, J. Tessarek, K. Deloose and S. Strickler (2013). "The Zilver(R) PTX(R) Single Arm Study: 12-month results from the TASC C/D lesion subgroup." J Cardiovasc Surg (Torino) **54**(1): 115-122.

Bradbury, A. W., D. J. Adam, J. Bell, J. F. Forbes, F. G. Fowkes, I. Gillespie, C. V. Ruckley and G. M. Raab (2010). "Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received." J Vasc Surg **51**(5 Suppl): 18s-31s.

Bürger, T. (2012). Arterien der oberen Extremität. Operative und Interventionelle Gefäßmedizin. E. S. Debus and W. Gross-Fengels. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag: 436.

Burkschat, M., E. Cramer and U. Kamps (2004). Häufigkeiten. Beschreibende Statistik - Grundlegende Methoden. M. Burkschat. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag. **1**.

Cahill, K., S. Stevens, R. Perera and T. Lancaster (2013) "Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis." Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.

Cambou, J. P., V. Aboyans, J. Constans, P. Lacroix, C. Dentans and A. Bura (2010). "Characteristics and outcome of patients hospitalised for lower extremity peripheral artery disease in France: the COPART Registry." Eur J Vasc Endovasc Surg **39**(5): 577-585.

- CAPRIE Steering Committee (1996). "A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee." Lancet **348**(9038): 1329-1339.
- Cejna, M., S. Thurnher, H. Illiasch, W. Horvath, P. Waldenberger, K. Hornik and J. Lammer (2001). "PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery obstructions: a multicenter prospective randomized study." J Vasc Interv Radiol **12**(1): 23-31.
- Chen, H. W., C. K. Lii, H. J. Ku and T. S. Wang (2009). "Cigarette smoke extract induces expression of cell adhesion molecules in HUVEC via actin filament reorganization." Environ Mol Mutagen **50**(2): 96-104.
- Cioppa, A., E. Stabile, G. Popusoi, L. Salemme, L. Cota, A. Pucciarelli, V. Ambrosini, G. Sorropago, T. Tesorio, A. Agresta, G. Biamino and P. Rubino (2012). "Combined treatment of heavy calcified femoro-popliteal lesions using directional atherectomy and a paclitaxel coated balloon: One-year single centre clinical results." Cardiovasc Revasc Med **13**(4): 219-223.
- Coenegracht, K., H. Rigauts and M. Lanckneus. (2002). "Case 1436: Stenosis of the popliteal artery by an embolus." Retrieved 23.08.2015, from <http://www.eurorad.org/case.php?id=1436>.
- Collins, R., G. Cranny, J. Burch, R. Aguiar-Ibanez, D. Craig, K. Wright, E. Berry, M. Gough, J. Kleijnen and M. Westwood (2007). "A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease." Health Technol Assess **11**(20): iii-iv, xi-xiii, 1-184.
- Criqui, M. H. (2001). "Peripheral arterial disease - epidemiological aspects." Vasc Med **6**(3 Suppl): 3-7.
- Criqui, M. H., R. L. McClelland, M. M. McDermott, M. A. Allison, R. S. Blumenthal, V. Aboyans, J. H. Ix, G. L. Burke, K. Liu and S. Shea (2010). "The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)." J Am Coll Cardiol **56**(18): 1506-1512.
- Da Silva, A. and L. Widmer (1980). Occlusive peripheral artery disease. Early diagnosis, incidence, course, significance. Bern, Hans Huber.
- Daskalopoulou, S. S., M. Pathmarajah, S. K. Kakkos, M. E. Daskalopoulos, P. Holloway, D. P. Mikhailidis, N. E. Mayo and G. Geroulakos (2008). "Association between ankle-brachial index and risk factor profile in patients newly diagnosed with intermittent claudication." Circ J **72**(3): 441-448.
- De Backer, G., E. Ambrosioni, K. Borch-Johnsen, C. Brotons, R. Cifkova, J. Dallongeville, S. Ebrahim, O. Faergeman, I. Graham, G. Mancina, V. M. Cats, K. Orth-Gomer, J. Perk, K. Pyorala, J. L. Rodicio, S. Sans, V. Sansoy, U. Sechtem, S. Silber, T. Thomsen and D. Wood (2004). "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts)." Atherosclerosis **173**(2): 381-391.

Debus, E. S. and W. Gross-Fengels (2012). Allgemeine gefäßchirurgische Nahttechniken. Operative und interventionelle Gefäßmedizin. E. S. Debus and W. Gross-Fengels. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag.

Debus, E. S. and W. Gross-Fengels (2012). Operative und interventionelle Gefäßmedizin. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag.

DGFA/DGFG (2015). S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Deutschland, Deutsche Gesellschaft für Angiologie und Deutsche Gesellschaft für Gefäßmedizin.

Diehm, C., A. Schuster, J. R. Allenberg, H. Darius, R. Haberl, S. Lange, D. Pittrow, B. von Stritzky, G. Tepohl and H. J. Trampisch (2004). "High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study." Atherosclerosis **172**(1): 95-105.

Dotter, C. T. and M. P. Judkins (1964). "Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application." Circulation **30**: 654-670.

du Prel, J., B. Röhrig, G. Hommel and M. Blettner (2010). "Auswahl statistischer Testverfahren." Deutsches Ärzteblatt **107**(19): 343-348.

Duda, S. H., M. Bosiers, J. Lammer, D. Scheinert, T. Zeller, V. Oliva, A. Tielbeek, J. Anderson, B. Wiesinger, G. Tepe, A. Lansky, M. R. Jaff, C. Mudde, H. Tielemans and J. P. Beregi (2006). "Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial." J Endovasc Ther **13**(6): 701-710.

Duda, S. H., M. Bosiers, J. Lammer, D. Scheinert, T. Zeller, A. Tielbeek, J. Anderson, B. Wiesinger, G. Tepe, A. Lansky, C. Mudde, H. Tielemans and J. P. Beregi (2005). "Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial." J Vasc Interv Radiol **16**(3): 331-338.

Dümbgen, L. (2010). Konfidenzbereiche für Normalverteilung. Biometrie. L. Dümbgen. Wiesbaden, Vieweg+Teubner. **1**.

Eckstein, H. H. (2012). Epidemiologie und Versorgung von Gefäßpatienten in Deutschland. Operative und interventionelle Gefäßmedizin. E. S. Debus and W. Gross-Fengels. Berlin / Heidelberg, Springer: 172-178.

Erbel, R., B. Pflicht, P. Kahlert and T. Konorza (2012). Verschluss der arteriellen Puntionsstelle. Herzkatheter-Manual: Diagnostik und interventionelle Therapie. R. Erbel, B. Pflicht, P. Kahlert and T. Konorza. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag.

Exner, H. (2002). Epidemiologie und Bervölkerungsstatistik. Medizinische Biometrie. H. Exner. Stuttgart / New York, Thime Verlag. **13**.

Ferris, B. L., J. L. Mills, Sr., J. D. Hughes, T. Durrani and R. Knox (2003). "Is early postoperative duplex scan surveillance of leg bypass grafts clinically important?" J Vasc Surg **37**(3): 495-500.

Flessenkämper, I., F. Hinterreiter and R. von Allmen (2010). S2 Leitlinie zu Diagnostik und Therapie von Stenosen, Verschlüssen und Aneurysmata der A. poplitea. Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie. D. G. f. Gefäßchirurgie. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag.

Fontaine, R., M. Kim and R. Kieny (1954). "Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen " Helv Chir Acta **21**(5-6): 499-533.

Fowkes, F. G., E. Housley, R. A. Riemersma, C. C. Macintyre, E. H. Cawood, R. J. Prescott and C. V. Ruckley (1992). "Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study." Am J Epidemiol **135**(4): 331-340.

Fowkes, F. G., J. F. Price, M. C. Stewart, I. Butcher, G. C. Leng, A. C. Pell, P. A. Sandercock, K. A. Fox, G. D. Lowe and G. D. Murray (2010). "Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial." Jama **303**(9): 841-848.

Gandini, R., C. Del Giudice, S. Merolla, D. Morosetti, E. Pampana and G. Simonetti (2013). "Treatment of chronic SFA in-stent occlusion with combined laser atherectomy and drug-eluting balloon angioplasty in patients with critical limb ischemia: a single-center, prospective, randomized study." J Endovasc Ther **20**(6): 805-814.

Gardner, A. W. and E. T. Poehlman (1995). "Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis." JAMA **274**(12): 975-980.

Gaus, W. and R. Mucic (2014). Normalverteilung und andere theoretische Verteilungen. Medizinische Statistik - Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe. W. Gaus and R. Mucic. Stuttgart, Schattauer. **1**.

Goldy, G. I. (2008). Basiswissen - Instrumentarien. Praxishandbuch Angiographie. G. I. Goldy. Darmstadt, Steinkopff Verlag. **2**.

Graham, I., D. Atar, K. Borch-Johnsen, G. Boysen, G. Burell, R. Cifkova, J. Dallongeville, G. De Backer, S. Ebrahim, B. Gjelsvik, C. Herrmann-Lingen, A. Hoes, S. Humphries, M. Knäpft, J. Perk, S. G. Priori, K. Pyörälä, Z. Reiner, L. Ruilope, S. Sans-Menéndez, W. Scholte op Reimer, P. Weissberg, D. Wood, J. Yarnell, J. L. Zamorano, E. Walma, T. Fitzgerald, M. T. Cooney and A. Dudina (2007). "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts)." Eur Heart J **28**(19): 2375-2414.

Greenhalgh, R. M., J. J. Belch, L. C. Brown, P. A. Gaines, L. Gao, J. A. Reise and S. G. Thompson (2008). "The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease." Eur J Vasc Endovasc Surg **36**(6): 680-688.

Grüntzig, A. R., A. Senning and W. E. Siegenthaler (1979). "Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty." N Engl J Med **301**(2): 61-68.

Hackenthal, E. (1999). Periphere und zentral Durchblutungsstörung. Pharmakologie und Toxikologie. E. Oberdisse, E. Hackenthal and K. Kuschnisky. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag.

Hahn, D., W. Kenn, G. Wittenberg, U. Krause, G. Schultz and T. Pabs (2000). "Nichtinvasive Gefäßdiagnostik - Fortschritt für den Patienten." Deutsches Ärzteblatt **97 A**(39): 2527–2532.

Heart Protection Study Collaborative, G. (2002). "MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial." Lancet **360**(9326): 7-22.

Hennig, G., K. Balzer, D. Böckler, H. Böhner, J. Brunkwall, T. Bürger, S. Debus, H. H. Eckstein, I. Flessenkämper, A. Florek, G. Hennig, T. Hupp, H. Imig, W. Lang, H. Langkau, B. Luther, V. Mickley, T. Noppeney, S. Schulte and M. Zegelman (2010). S 2 Leitlinie: Der akute peripher Arterienverschluss Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie. D. G. f. G. u. Gefäßmedizin. Berlin / Heidelberg, Springer-Verlag.

Henry, M., M. Amor, R. Beyar, I. Henry, J. M. Porte, B. Mentre, O. Tricoche and G. Ethevenot (1996). "Clinical experience with a new nitinol self-expanding stent in peripheral arteries." J Endovasc Surg **3**(4): 369-379.

Herold, G. (2014). X. Krankheiten der Gefäße - Angiologie. Innere Medizin. G. Herold. Köln, Herold: 777.

Hiatt, W. R., E. E. Wolfel, R. H. Meier and J. G. Regensteiner (1994). "Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response." Circulation **90**(4): 1866-1874.

Hirsch, A. T., M. H. Criqui, D. Treat-Jacobson, J. G. Regensteiner, M. A. Creager, J. W. Olin, S. H. Krook, D. B. Hunnigake, A. J. Comerota, M. E. Walsh, M. M. McDermott and W. R. Hiatt (2001). "Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care." Jama **286**(11): 1317-1324.

Hirsch, A. T., Z. J. Haskal, N. R. Hertzler, C. W. Bakal, M. A. Creager, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, W. R. Murphy, J. W. Olin, J. B. Puschett, K. A. Rosenfield, D. Sacks, J. C. Stanley, L. M. Taylor, Jr., C. J. White, J. White, R. A. White, E. M. Antman, S. C. Smith, Jr., C. D. Adams, J. L. Anderson, D. P. Faxon, V. Fuster, R. J. Gibbons, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, S. A. Hunt, A. K. Jacobs, R. Nishimura, J. P. Ornato, R. L. Page, B. Riegel, S. American Association for Vascular, S. Society for Vascular, A. Society for Cardiovascular, Interventions, M. Society for Vascular, Biology, R. Society of Interventional, A. A. T. F. o. P. Guidelines, C. American Association of, R. Pulmonary, L. National Heart, I. Blood, N. Society for Vascular, C. TransAtlantic Inter-Society and F. Vascular Disease (2006). "ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular

Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation." J Am Coll Cardiol **47**(6): 1239-1312.

Ibanez, B., S. James, S. Agewall, M. J. Antunes, C. Bucciarelli-Ducci, H. Bueno, A. L. P. Caforio, F. Crea, J. A. Goudevenos, S. Halvorsen, G. Hindricks, A. Kastrati, M. J. Lenzen, E. Prescott, M. Roffi, M. Valgimigli, C. Varenhorst, P. Vranckx, P. Widimský and E. S. C. S. D. Group (2018). "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." European Heart Journal **39**(2): 119-177.

Iida, O., H. Yokoi, Y. Soga, N. Inoue, K. Suzuki, Y. Yokoi, D. Kawasaki, K. Zen, K. Urasawa, Y. Shintani, A. Miyamoto, K. Hirano, Y. Miyashita, T. Tsuchiya, N. Shinozaki, M. Nakamura, T. Isshiki, T. Hamasaki and S. Nanto (2013). "Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study." Circulation **127**(23): 2307-2315.

Jaff, M., M. Dake, J. Pompa, G. Ansel and T. Yoder (2007). "Standardized evaluation and reporting of stent fractures in clinical trials of noncoronary devices." Catheter Cardiovasc Interv **70**(3): 460-462.

Jaff, M. R., C. J. White, W. R. Hiatt, G. R. Fowkes, J. Dormandy, M. Razavi, J. Reekers and L. Norgren (2015). "An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)." Vasc Med.

Jones, W. S., R. Clare, S. J. Ellis, J. S. Mills, D. L. Fischman, W. E. Kraus, D. J. Whellan, C. M. O'Connor and M. R. Patel (2011). "Effect of peripheral arterial disease on functional and clinical outcomes in patients with heart failure (from HF-ACTION)." Am J Cardiol **108**(3): 380-384.

Kandzari, D. E., R. S. Kiesz, D. Allie, C. Walker, P. Fail, V. G. Ramaiah, J. Cardenas, J. Vale, A. Chopra and R. S. Gammon (2006). "Procedural and clinical outcomes with catheter-based plaque excision in critical limb ischemia." J Endovasc Ther **13**(1): 12-22.

Katzel, L. I., J. D. Sorkin, C. C. Powell and A. W. Gardner (2001). "Comorbidities and exercise capacity in older patients with intermittent claudication." Vasc Med **6**(3): 157-162.

Knipe, H. and A. Dixon. (2015). "Popliteal artery entrapment syndrome." Retrieved 23.08.2015, from <http://radiopaedia.org/articles/popliteal-artery-entrapment-syndrome>.

Kopp, H. and L. Ludwig (2012). Checkliste Doppler-und Duplexsonografie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.

Kownator, S., J. P. Cambou, P. Cacoub, P. Leger, F. Luizy, M. A. Herrmann and P. Priollet (2009). "Prevalence of unknown peripheral arterial disease in patients with coronary artery disease: data in primary care from the IPSILON study." Arch Cardiovasc Dis **102**(8-9): 625-631.

Krakau, I. and H. Lapp (2005). Artherektomie. Das Herzkatheterbuch: diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. I. Krakau and H. Lapp. Stuttgart, Thime Verlag. 2.

Krankenber, H., M. Schluter, H. J. Steinkamp, K. Burgelin, D. Scheinert, K. L. Schulte, E. Minar, P. Peeters, M. Bosiers, G. Tepe, B. Reimers, F. Mahler, T. Tubler and T. Zeller (2007). "Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial femoral artery lesions up to 10 cm in length: the femoral artery stenting trial (FAST)." Circulation **116**(3): 285-292.

Laird, J. R., B. T. Katzen, D. Scheinert, J. Lammer, J. Carpenter, M. Buchbinder, R. Dave, G. Ansel, A. Lansky, E. Cristea, T. J. Collins, J. Goldstein, A. Y. Cao and M. R. Jaff (2012). "Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries of patients with claudication: three-year follow-up from the RESILIENT randomized trial." J Endovasc Ther **19**(1): 1-9.

Lammer, J. (2000). Popliteal Artery Disease. Radiology of Peripheral Vascular Diseases. E. Zeitler. Berlin / Heidelberg / New York, Springer Verlag.

Lee, S. W., J. M. Ahn, S. Han, G. M. Park, Y. R. Cho, W. S. Lee, J. Y. Jang, C. H. Kwon, J. Y. Lee, W. J. Kim, S. J. Kang, Y. H. Kim, C. W. Lee, J. J. Kim, S. W. Park and S. J. Park (2013). "Differential impact of cilostazol on restenosis according to implanted stent type (from a pooled analysis of three DECLARE randomized trials)." Am J Cardiol **112**(9): 1328-1334.

Lehert, P., S. Comte, S. Gamand and T. M. Brown (1994). "Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis." J Cardiovasc Pharmacol **23 Suppl 3**: S48-52.

Levey, A. S., J. P. Bosch, J. B. Lewis, T. Greene, N. Rogers and D. Roth (1999). "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group." Ann Intern Med **130**(6): 461-470.

Lichtenberg, M., W. Stahlhoff and D. Boese (2013). "Superficial femoral artery TASC D Registry: twelve-month effectiveness analysis of the Pulsar-18 SE nitinol stent in patients with critical limb ischemia." J Cardiovasc Surg (Torino) **54**(4): 433-439.

Liistro, F., S. Grotti, I. Porto, P. Angioli, L. Ricci, K. Ducci, G. Falsini, G. Ventoruzzo, F. Turini, G. Bellandi and L. Bolognese (2013). "Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA randomized trial (drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery)." JACC Cardiovasc Interv **6**(12): 1295-1302.

Lijmer, J. G., M. G. Hunink, J. J. van den Dungen, J. Loonstra and A. J. Smit (1996). "ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease." Ultrasound Med Biol **22**(4): 391-398.

Ljungberg, L. U. and K. Persson (2008). "Effect of nicotine and nicotine metabolites on angiotensin-converting enzyme in human endothelial cells." Endothelium **15**(5-6): 239-245.

London, N. J., R. Srinivasan, A. R. Naylor, T. Hartshorne, D. A. Ratliff, P. R. Bell and A. Bolia (1994). "Subintimal angioplasty of femoropopliteal artery occlusions: the long-term results." Eur J Vasc Surg **8**(2): 148-155.

Lüllmann, L., M. Mohr and H. Hein (2010). Hemmung von Immunreaktionen. Pharmakologie und Toxikologie. L. Lüllmann, M. Mohr and H. Hein. Stuttgart, Thime Verlag. **19**.

Lüllmann, L., M. Mohr and H. Hein (2010). *Maligne Neoplasien und Zytostatika. Pharmakologie und Toxikologie*. L. Lüllmann, M. Mohr and H. Hein. Stuttgart, Thieme Verlag. 17.

Mancia, G., R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Bohm, T. Christiaens, R. Cifkova, G. De Backer, A. Dominiczak, M. Galderisi, D. E. Grobbee, T. Jaarsma, P. Kirchhof, S. E. Kjeldsen, S. Laurent, A. J. Manolis, P. M. Nilsson, L. M. Ruilope, R. E. Schmieder, P. A. Sirnes, P. Sleight, M. Viigimaa, B. Waeber, F. Zannad, J. Redon, A. Dominiczak, K. Narkiewicz, P. M. Nilsson, M. Burnier, M. Viigimaa, E. Ambrosioni, M. Caulfield, A. Coca, M. H. Olsen, R. E. Schmieder, C. Tsioufis, P. van de Borne, J. L. Zamorano, S. Achenbach, H. Baumgartner, J. J. Bax, H. Bueno, V. Dean, C. Deaton, C. Erol, R. Fagard, R. Ferrari, D. Hasdai, A. W. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, P. Lancellotti, A. Linhart, P. Nihoyannopoulos, M. F. Piepoli, P. Ponikowski, P. A. Sirnes, J. L. Tamargo, M. Tendera, A. Torbicki, W. Wijns, S. Windecker, D. L. Clement, A. Coca, T. C. Gillebert, M. Tendera, E. A. Rosei, E. Ambrosioni, S. D. Anker, J. Bauersachs, J. B. Hitij, M. Caulfield, M. De Buyzere, S. De Geest, G. A. Derumeaux, S. Erdine, C. Farsang, C. Funck-Brentano, V. Gerc, G. Germano, S. Gielen, H. Haller, A. W. Hoes, J. Jordan, T. Kahan, M. Komajda, D. Lovic, H. Mahrholdt, M. H. Olsen, J. Ostergren, G. Parati, J. Perk, J. Polonia, B. A. Popescu, Z. Reiner, L. Ryden, Y. Sirenko, A. Stanton, H. Struijker-Boudier, C. Tsioufis, P. van de Borne, C. Vlachopoulos, M. Volpe and D. A. Wood (2013). "2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)." *Eur Heart J* **34**(28): 2159-2219.

Mann, H. B. and D. R. Whitney (1947). "On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other." *The Annals of Mathematical Statistics*: 50-60.

Matsumura, J. S., D. Yamanouchi, J. A. Goldstein, C. W. Pollock, M. Bosiers, G. A. Schultz, D. Scheinert and K. J. Rocha-Singh (2013). "The United States Study for Evaluating Endovascular Treatments of Lesions in the Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal by using the Protege Everflex Nitinol Stent System II (DURABILITY II)." *J Vasc Surg* **58**(1): 73-83.e71.

McKinsey, J. F., T. Zeller, K. J. Rocha-Singh, M. R. Jaff and L. A. Garcia (2014). "Lower extremity revascularization using directional atherectomy: 12-month prospective results of the DEFINITIVE LE study." *JACC Cardiovasc Interv* **7**(8): 923-933.

Met, R., S. Bipat, D. A. Legemate, J. A. Reekers and M. J. Koelemay (2009). "Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis." *Jama* **301**(4): 415-424.

Momsen, A. H., M. B. Jensen, C. B. Norager, M. R. Madsen, T. Vestersgaard-Andersen and J. S. Lindholt (2009). "Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies." *Eur J Vasc Endovasc Surg* **38**(4): 463-474.

Morice, M. C., P. W. Serruys, J. E. Sousa, J. Fajadet, E. Ban Hayashi, M. Perin, A. Colombo, G. Schuler, P. Barragan, G. Guagliumi, F. Molnar and R. Falotico (2002). "A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization." *N Engl J Med* **346**(23): 1773-1780.

Moses, J. W., M. B. Leon, J. J. Popma, P. J. Fitzgerald, D. R. Holmes, C. O'Shaughnessy, R. P. Caputo, D. J. Kereiakes, D. O. Williams, P. S. Teirstein, J. L. Jaeger and R. E. Kuntz (2003). "Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery." N Engl J Med **349**(14): 1315-1323.

Müller, J. G. and P. Kuhlencordt (2012). Pathogenes und klinische Grundlagen: Arteriosklerose. Operative und Interventionelle Gefäßmedizin. E. S. Debus and W. Gross-Fengels. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag: 99-110.

Muradin, G. S., J. L. Bosch, T. Stijnen and M. G. Hunink (2001). "Balloon dilation and stent implantation for treatment of femoropopliteal arterial disease: meta-analysis." Radiology **221**(1): 137-145.

National Cancer Institute (2015). NCI Dictionary of Cancer Terms: primary endpoint, National Cancer Institute.

Nikol, S. (2011). "Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) der Arteria femoralis superficialis - state of the art." Phlebologie **40**(5): 241-296.

Norgren, L., W. R. Hiatt, J. A. Dormandy, M. R. Nehler, K. A. Harris, F. G. Fowkes and T. I. W. Group (2007). "Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)." J Vasc Surg **45 Suppl S**.

Norgren, L., W. R. Hiatt, J. A. Dormandy, M. R. Nehler, K. A. Harris, F. G. Fowkes, T. I. W. Group, K. Bell, J. Caporusso, I. Durand-Zaleski, K. Komori, J. Lammer, C. Liapis, S. Novo, M. Razavi, J. Robbs, N. Schaper, H. Shigematsu, M. Sapoval, C. White, J. White, D. Clement, M. Creager, M. Jaff, E. Mohler, 3rd, R. B. Rutherford, P. Sheehan, H. Sillesen and K. Rosenfield (2007). "Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)." Eur J Vasc Endovasc Surg **33 Suppl 1**: S55-67.

O'Donnell, M. E., S. A. Badger, M. A. Sharif, I. S. Young, B. Lee and C. V. Soong (2009). "The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease." J Vasc Surg **49**(5): 1226-1234.

Ott, I., S. Cassese, P. Groha, B. Steppich, F. Voll, M. Hadamitzky, T. Ibrahim, S. Kufner, K. Dewitz, T. Wittmann, A. M. Kasel, K. L. Laugwitz, H. Schunkert, A. Kastrati and M. Fusaro (2017). "ISAR-PEBIS (Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Conventional Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis of Superficial Femoral Artery): A Randomized Trial." J Am Heart Assoc **6**(7).

Pfizer Pharma. (2015). "Fachinformation CHAMPIX." Retrieved 25.08.2015, from https://www.pfizermed.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/009995_freigabe.pdf.

Pratt, G. H. (1954). "Cardiovascular Surgery." The American Journal of the Medical Sciences **228**(2): 247.

Quinn, S. F., R. C. Sheley, K. G. Semonsen, V. J. Leonardo, K. Kojima and J. Szumowski (1998). "Aortic and lower-extremity arterial disease: evaluation with MR angiography versus conventional angiography." Radiology **206**(3): 693-701.

Radack, K. and C. Deck (1991). "Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials." Arch Intern Med **151**(9): 1769-1776.

Rastan, A., H. Krankenberg, I. Baumgartner, E. Blessing, S. Muller-Hulsbeck, E. Pilger, D. Scheinert, J. Lammer, U. Beschoner, E. Noory, F. J. Neumann and T. Zeller (2015). "Stent placement vs. balloon angioplasty for popliteal artery treatment: two-year results of a prospective, multicenter, randomized trial." J Endovasc Ther **22**(1): 22-27.

Rastan, A., H. Krankenberg, I. Baumgartner, E. Blessing, S. Muller-Hulsbeck, E. Pilger, D. Scheinert, J. Lammer, M. Gissler, E. Noory, F. J. Neumann and T. Zeller (2013). "Stent placement versus balloon angioplasty for the treatment of obstructive lesions of the popliteal artery: a prospective, multicenter, randomized trial." Circulation **127**(25): 2535-2541.

Reiner, Z., A. L. Catapano, G. De Backer, I. Graham, M. R. Taskinen, O. Wiklund, S. Agewall, E. Alegria, M. J. Chapman, P. Durrington, S. Erdine, J. Halcox, R. Hobbs, J. Kjekshus, P. P. Filardi, G. Riccardi, R. F. Storey, D. Wood, E. S. C. C. f. P. Guidelines and Committees (2011). "ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)." Eur Heart J **32**(14): 1769-1818.

Resnick, H. E., R. S. Lindsay, M. M. McDermott, R. B. Devereux, K. L. Jones, R. R. Fabsitz and B. V. Howard (2004). "Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study." Circulation **109**(6): 733-739.

Rodrigues, T. O., P. B. Metzger, F. H. Rossi, S. M. Moreira, M. H. Saleh, N. M. Izukawa, B. L. d. Almeida and A. M. Kambara (2014). "Resultados do Uso de Stent de Nitinol Superflexível em Artérias Poplíteas." Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva **22**: 161-167.

Roffi, M., C. Patrono, J.-P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J. J. Bax, M. A. Borger, C. Brotons, D. P. Chew, B. Gencer, G. Hasenfuss, K. Kjeldsen, P. Lancellotti, U. Landmesser, J. Mehilli, D. Mukherjee, R. F. Storey, S. Windecker, H. Baumgartner, O. Gaemperli, S. Achenbach, S. Agewall, L. Badimon, C. Baigent, H. Bueno, R. Bugiardini, S. Carerj, F. Casselman, T. Cuisset, Ç. Erol, D. Fitzsimons, M. Halle, C. Hamm, D. Hildick-Smith, K. Huber, E. Iliodromitis, S. James, B. S. Lewis, G. Y. H. Lip, M. F. Piepoli, D. Richter, T. Rosemann, U. Sechtem, P. G. Steg, C. Vrints and J. Luis Zamorano (2015). "2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation." Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC).

Rutherford, R. B., J. D. Baker, C. Ernst, K. W. Johnston, J. M. Porter, S. Ahn and D. N. Jones (1997). "Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version." J Vasc Surg **26**(3): 517-538.

Scheinert, D., L. Grummt, M. Piorkowski, J. Sax, S. Scheinert, M. Ulrich, M. Werner, Y. Bausback, S. Braunlich and A. Schmidt (2011). "A novel self-expanding interwoven nitinol stent for complex femoropopliteal lesions: 24-month results of the SUPERA SFA registry." J Endovasc Ther **18**(6): 745-752.

Scheinert, D., S. Scheinert, J. Sax, C. Piorkowski, S. Braunlich, M. Ulrich, G. Biamino and A. Schmidt (2005). "Prevalence and clinical impact of stent fractures after femoropopliteal stenting." J Am Coll Cardiol **45**(2): 312-315.

Scheinert, D., M. Werner, S. Scheinert, A. Paetzold, U. Banning-Eichenseer, M. Piorkowski, M. Ulrich, Y. Bausback, S. Bräunlich and A. Schmidt (2013). "Treatment of Complex Atherosclerotic Popliteal Artery Disease With a New Self-Expanding Interwoven Nitinol Stent: 12-Month Results of the Leipzig SUPERA Popliteal Artery Stent Registry." JACC: Cardiovascular Interventions **6**(1): 65-71.

Schillinger, M., M. Exner, W. Mlekusch, H. Rumpold, R. Ahmadi, S. Sabeti, M. Haumer, O. Wagner and E. Minar (2002). "Vascular inflammation and percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: association with restenosis." Radiology **225**(1): 21-26.

Schillinger, M., S. Sabeti, C. Loewe, P. Dick, J. Amighi, W. Mlekusch, O. Schlager, M. Cejna, J. Lammer and E. Minar (2006). "Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery." N Engl J Med **354**(18): 1879-1888.

Schreiber, C., A. Al-Chalabi, O. Tanase and B. Kreymann (2009). Grundlagen der Nieren- und Leberdialyse. Medizintechnik. Lief Science Engineering. E. Wintermantel and S.-W. Ha. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag. **5**: 1532.

Schroder, F., N. Diehm, S. Kareem, M. Ames, A. Pira, U. Zwettler, H. Lawall and C. Diehm (2006). "A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease." J Vasc Surg **44**(3): 531-536.

Schulte, K. L., I. Kralj, H. M. Gissler, L. A. Bagnaschino, I. Buschmann, J. M. Pernes, P. Haage, P. Goverde, J. P. Beregi, M. Valka, J. Boudny, T. Geibel, M. Velkoborsky, M. Zahringer, C. Paetzel, F. Fanelli, S. Muller-Hulsbeck, T. Zeller and R. Langhoff (2012). "MISAGO 2: one-year outcomes after implantation of the Misago self-expanding nitinol stent in the superficial femoral and popliteal arteries of 744 patients." J Endovasc Ther **19**(6): 774-784.

Segen, J. C. (2006). Concise Dictionary of Modern Medicine. Concise Dictionary of Modern Medicine. J. C. Segen. New York, McGraw-Hill. **2**.

Selvin, E., S. Marinopoulos, G. Berkenblit, T. Rami, F. L. Brancati, N. R. Powe and S. H. Golden (2004). "Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus." Ann Intern Med **141**(6): 421-431.

Simpson, J. B., D. E. Johnson, H. V. Thapliyal, D. S. Marks and L. J. Braden (1985). "Transluminal atherectomy: a new approach to the treatment of atherosclerotic vascular disease." Circulation **72**(3): 146.

Simpson, J. B., M. R. Selmon, G. C. Robertson, P. R. Cipriano, W. G. Hayden, D. E. Johnson and T. J. Fogarty (1988). "Transluminal atherectomy for occlusive peripheral vascular disease." Am J Cardiol **61**(14): 96g-101g.

Siracuse, J. J., H. L. Gill, S. P. Cassidy, M. D. Messina, D. Catz, N. Egorova, I. Parrack and J. F. McKinsey (2014). "Endovascular treatment of lesions in the below-knee popliteal artery." Journal of Vascular Surgery **60**(2): 356-361.

- Sixt, S., O. G. Carpio Cancino, A. Treszl, U. Beschorner, R. Macharzina, A. Rastan, H. Krankenberg, F. J. Neumann and T. Zeller (2013). "Drug-coated balloon angioplasty after directional atherectomy improves outcome in restenotic femoropopliteal arteries." J Vasc Surg **58**(3): 682-686.
- Smouse, H. (2004). Changes in major peripheral arteries during joint movement before and after stent placement in the cadaver model. Midwest Institute for Interventional Therapy Annual Meeting, Peoria, Illinois.
- Spronk, S., J. L. Bosch, P. T. den Hoed, H. F. Veen, P. M. Pattynama and M. G. Hunink (2009). "Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training--randomized controlled trial." Radiology **250**(2): 586-595.
- Stabile, E., V. Virga, L. Salemme, A. Cioppa, V. Ambrosini, G. Sorropago, T. Tesorio, L. Cota, G. Popusoi, A. Pucciarelli, G. Biamino and P. Rubino (2012). "Drug-eluting balloon for treatment of superficial femoral artery in-stent restenosis." J Am Coll Cardiol **60**(18): 1739-1742.
- Steinberg, M. B., S. Greenhaus, A. C. Schmelzer, M. T. Bover, J. Foulds, D. R. Hoover and J. L. Carson (2009). "Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial." Ann Intern Med **150**(7): 447-454.
- Stoffers, H. E., A. D. Kester, V. Kaiser, P. E. Rinkens, P. J. Kitslaar and J. A. Knottnerus (1996). "The diagnostic value of the measurement of the ankle-brachial systolic pressure index in primary health care." J Clin Epidemiol **49**(12): 1401-1405.
- Storck, M. and H. Kranckenberg (2012). Femoropoplitealer Gefäßabschnitt - Verschlusskrankungen. Operative und interventionelle Gefäßmedizin. E. S. Debus and W. Gross-Fengels. Berlin / Heidelberg Springer Verlag.
- Tendera, M., V. Aboyans, M. L. Bartelink, I. Baumgartner, D. Clement, J. P. Collet, A. Cremonesi, M. De Carlo, R. Erbel, F. G. Fowkes, M. Heras, S. Kownator, E. Minar, J. Ostergren, D. Poldermans, V. Riambau, M. Roffi, J. Rother, H. Sievert, M. van Sambeek and T. Zeller (2011). "ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **32**(22): 2851-2906.
- Tepe, G., T. Zeller, T. Albrecht, S. Heller, U. Schwarzwaldner, J. P. Beregi, C. D. Claussen, A. Oldenburg, B. Scheller and U. Speck (2008). "Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg." N Engl J Med **358**(7): 689-699.
- Tielbeek, A. V., D. Vroegindeweij, J. Buth and G. H. Landman (1996). "Comparison of balloon angioplasty and Simpson atherectomy for lesions in the femoropopliteal artery: angiographic and clinical results of a prospective randomized trial." J Vasc Interv Radiol **7**(6): 837-844.
- Tillmann, B., C. Sperlich, C. Franke and C. Cornford (2010). Untere Extremität. Atlas der Anatomie des Menschen. B. Tillmann. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag. **2**: 537.

- Weiß, C. (2013). Deskriptive Statistik. Basiswissen Medizinische Statistik. C. Weiß. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag. **6**.
- Weiß, C. (2013). Prinzip eines statistischen Tests. Basiswissen Medizinische Statistik. C. Weiß. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag. **6**.
- Weiß, C. (2013). Tests zum Vergleich von Häufigkeiten. Medizinische Statistik. C. Weiß. Berlin / Heidelberg, Springer Verlag. **6**.
- Weizel, A. (2012). "Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis." Retrieved 25.08.2015, from <http://www.lipid-liga.de/pdf/ldiagn.pdf>.
- Werk, M., S. Langner, B. Reinkensmeier, H. F. Boettcher, G. Tepe, U. Dietz, N. Hosten, B. Hamm, U. Speck and J. Ricke (2008). "Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial." Circulation **118**(13): 1358-1365.
- Werner, M., A. Paetzold, U. Banning-Eichenseer, S. Scheinert, M. Piorkowski, M. Ulrich, Y. Bausback, S. Braunlich, A. Schmidt and D. Scheinert (2014). "Treatment of complex atherosclerotic femoropopliteal artery disease with a self-expanding interwoven nitinol stent: midterm results from the Leipzig SUPERA 500 registry." EuroIntervention **10**(7): 861-868.
- Wheatley, B. J., M. A. Mansour, P. M. Grossman, K. Munir, R. F. Cali, J. M. Gorsuch, R. F. Cuff, P. Y. Wong and C. M. Chambers (2011). "Complication rates for percutaneous lower extremity arterial antegrade access." Arch Surg **146**(4): 432-435.
- Wurzinger, L. J. (2007). Untere Extremität - Hüfte, Oberschenkel, Knie. Duale Reihe Anatomie. A. Bob and K. Bob. Stuttgart, Georg Thime Verlag: 1344.
- Yusuf, S., P. Sleight, J. Pogue, J. Bosch, R. Davies and G. Dagenais (2000). "Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators." N Engl J Med **342**(3): 145-153.
- Yusuf, S., K. K. Teo, J. Pogue, L. Dyal, I. Copland, H. Schumacher, G. Dagenais, P. Sleight and C. Anderson (2008). "Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events." N Engl J Med **358**(15): 1547-1559.
- Zeller, T. (2014). Directional Atherectomy Followed by a Paclitaxel-Coated Balloon to Inhibit Restenosis and Maintain Vessel Patency: A Pilot Study of Anti-Restenosis Treatment (DEFINITIVE RA) - 12 month results Vascular Interventional Advances Meeting, Las Vegas, Nevada.
- Zeller, T., R. Langhoff, K. J. Rocha-Singh, M. R. Jaff, E. Blessing, B. Amann-Vesti, M. Krzanowski, P. Peeters, D. Scheinert, G. Torsello, S. Sixt and G. Tepe (2017). "Directional Atherectomy Followed by a Paclitaxel-Coated Balloon to Inhibit Restenosis and Maintain Vessel Patency: Twelve-Month Results of the DEFINITIVE AR Study." Circ Cardiovasc Interv **10**(9).
- Zeller, T., A. Rastan, U. Schwarzwald, U. Frank, K. Burgelin, P. Amantea, C. Muller, P. C. Flugel and F. J. Neumann (2004). "Percutaneous peripheral atherectomy of femoropopliteal

stenoses using a new-generation device: six-month results from a single-center experience." J Endovasc Ther **11**(6): 676-685.

Zhao, H. Q., A. Nikanorov, R. Virmani, R. Jones, E. Pacheco and L. B. Schwartz (2009). "Late stent expansion and neointimal proliferation of oversized Nitinol stents in peripheral arteries." Cardiovasc Intervent Radiol **32**(4): 720-726.

