

Aus dem

RoMed Klinikum Rosenheim
Klinik für Radiologie und Neuroradiologie

**Restenose nach endovaskulärer Therapie im
femoropoplitealen Stromgebiet –
Häufigkeit und Restenosepattern in Abhängigkeit von
der Art des endovaskulären Eingriffs**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Makhoul, Ayass

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Tepe

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. V. Steger

Tag der Disputation: 19.03.2025

Widmung

Meinen Eltern Hanna und Bushra Makhoul

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	12
1.1 Aufbau und Histologie der normalen Gefäßwand	12
1.2 Atherosklerose	13
1.3 PAVK	15
1.4 Restenose nach PTA	16
1.5 Pathogenese einer Restenose	18
1.6 Restenose Pattern	20
2. MATERIAL UND METHODIK	23
2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien	23
2.2 Datenerhebung	24
2.3 Daten	25
2.3.1 Primäre Daten	25
2.3.2 Risikofaktoren für Gefäßkrankungen	25
2.3.3 Vorerkrankungen	25
2.3.4 Läsioncharakteristika	25
2.3.5 Parameter während und nach der Intervention	26
2.3.6 Restenose-Charakteristika	27
2.3.7. Parameter während und nach der Restenose-therapie	28
2.4 statistische Methoden	30
2.4.1 Deskriptive Analyse	30
2.4.2. Induktive Analyse	31
3. ERGEBNISSE	32
3.1 Verteilung demografischer und anamnestischer Parameter	32
3.2 Verteilung der Rutherford-Klassifikation	34
3.3 Bildbeispiele	35
3.4 Verteilung der Gefäß- und Läsionscharakteristika bei der initialen Behandlung	36
3.5 Verteilung der Läsionscharakteristika bei der ersten Restenose	38
3.6 Verteilung der Läsionscharakteristika bei der zweiten Restenose	40
3.7 Zeitintervall bis zum Auftreten der ersten/zweiten Restenose	42
3.8 Einfluss der DCB-Therapie auf die Restenose	45
3.8.1 Therapieerfolg nach 1. Restenose: DCB single dose vs. DCB double dose	46
3.8.2 Therapieerfolg nach 2. Restenose: DCB single dose vs. DCB double dose	48

3.9 Verteilung der Restenose- „Pattern“ in Abhängigkeit von der initialen und Restenose- Therapie sowie unterschiedlichen Läsioncharakteristika	51
4. DISKUSSION	54
4.1 Hintergrund.....	54
4.2 Diskussion der Methoden	56
4.3 Diskussion der Ergebnisse.....	57
4.4 Konsequenz für die ärztliche Praxis	59
4.5 Limitation der Methoden.....	62
5. ZUSAMMENFASSUNG	63
6. QUELLENVERZEICHNIS	65
7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	70

Abbildungsverzeichnis

		SEITE
Abb. 01	Aufbau einer Arterienwand	12
Abb. 02	Schematische Abbildung der Phasen der Atherosklerose	14
Abb. 03	(eigene Darstellung) Schematische Abbildung der Pathogenese der Restenose	18
Abb. 04	Fünf Kategorien der Restenose-Muster nach Garcia et al. (von links nach rechts)	21
Abb. 05	Restenosepattern: Fokal, Multifokal, Totaler Verschluss	35
Abb. 06	Kastengrafik zur Darstellung des Zeitintervalls bis zur ersten Restenose (Zeit in Jahren)	43
Abb. 07	Kastengrafik zur Darstellung des Zeitintervalls bis zur zweiten Restenose (Zeit in Jahren)	44
Abb. 08	Anteile der Patienten mit und ohne zweite Restenose; Gesamtpatientenzahl: 123	46
Abb. 09	Patienten, bei denen eine zweite Restenose auftrat, unterteilt nach Therapieform „DCB“ und „andere“; zugrundeliegende Population: von 46 Patienten	46
Abb. 10	Therapieerfolg nach 1. Restenose: DCB-single-dose vs. DCB-double-dose	47
Abb. 11	Zeitspanne bis zur 2. Restenose bei DCB-single-dose-; Therapieversagen je Patient in Jahren	48
Abb. 12	Therapieerfolg nach 2. Restenose: DCB-single-dose vs. DCB-double-dose	49
Abb. 13	Zeitspanne bis zur 2. Restenose bei DCB-single-dose-; Therapieversagen je Patient in Jahren	50
Abb. 14	Verteilung der Restenosepattern bei Patienten mit initialem fokalen Muster	52
Abb. 15	Verteilung der Restenosepattern bei Patienten mit initialem multifokalen Muster	53

Abb. 16 Verteilung der Restenosepattern bei Patienten mit
initialem totalen Verschluss

53

Tabellenverzeichnis

	SEITE
Tab. 01	Deskriptive Darstellung des Patientenalters 32
Tab. 02	Geschlechtsverteilung der Patienten 32
Tab. 03	Verteilung der anamnestischen Parameter der Patienten 33
Tab. 04	Einfluss der Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen auf das Restenosepattern 33
Tab. 05	Quantitative und prozentuelle Verteilung der Rutherford-Klassifikation 34
Tab. 06	Verteilung der Target-Läsionen in der femoropoplitealen Strombahn 36
Tab. 07	Läsionscharakteristika vor der Intervention 37
Tab. 08	Läsionscharakteristika nach der Intervention 37
Tab. 09	Musterverteilung der Zielläsion 37
Tab. 10	Prozentuelle Verteilung der Therapie 37
Tab. 11	Läsionscharakteristika bei der ersten Restenose 38
Tab. 12	Läsionscharakteristika nach Therapie der ersten Restenose 38
Tab. 13	Musterverteilung der ersten Restenose 38
Tab. 14	Prozentuelle Verteilung der Therapie 39
Tab. 15	Läsionscharakteristika bei der zweiten Restenose 40
Tab. 16	Läsionscharakteristika nach Therapie der zweiten Restenose 40
Tab. 17	Musterverteilung der zweiten Restenose 41
Tab. 18	Zeit bis zur ersten Restenose in Jahren 42
Tab. 19	Zeit bis zur zweiten Restenose in Jahren 43

Tab. 20	Verteilung der DCB-Therapie bei der zweiten Restenose	45
Tab. 21	DCB-Therapieerfolg nach der 1. Restenose	47
Tab. 22	DCB-Therapieerfolg nach der 2. Restenose	49
Tab. 23	Prozentuale Verteilung der Art der Restenose-therapie in Abhängigkeit von dem initialen Muster	51
Tab. 24	Prozentuale Musterverteilung der Restenose im Zusammenhang mit dem initialen Muster	52

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABI	Knöchel-Arm-Index (<i>ankle brachial index</i>)
ASS	Acetylsalicylsäure
BB	Bare Ballonangioplastie
BMS	Bare Metall-Stent
DCB	medikamentenbeschichteter Ballonkatheter (<i>drug coated balloon</i>)
DES	Medikamentenfreisetzende Gefäßstütze (<i>drug eluting stent</i>)
DM	Diabetes mellitus
GOS	Stenosegrad (<i>grade of stenosis</i>)
i.R.	im Rahmen
ISR	In-Stent-Restenose
ITL	Index treated length
KHK	Koronare Herzerkrankung
LLL	später Lumenverlust (<i>late lumen loss</i>)
MLD	minimaler Lumendurchmesser (<i>minimal lumen diameter</i>)
PACS	Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (<i>picture archiving and communication system</i>)
PACSS	Einteilungssystem peripherer Arterienverkalkungen (<i>peripheral arterial calcification scoring system</i>)
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
RVD	Referenzgefäßdurchmesser (<i>reference vessel diameter</i>)
SMC	glatte Muskulaturzellen (<i>smooth muscle cell</i>)
sog.	sogenannt
SPSS	Statistikpaket für Sozialwissenschaften (<i>statistical package for social sciences</i>)
Tab.	Tabelle
TLL	Zielläsionslänge (<i>target lesion length</i>)
TLP	Zielläsionsmuster (<i>target lesion pattern</i>)
TLR	Zielläsionsreintervention (<i>target lesion revascularization</i>)
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

z.T. zum Teil

1. Einleitung

1.1 Aufbau und Histologie der normalen Gefäßwand

Die Gefäßwand der Arterien besteht aus 3 Schichten: Die äußere Schicht, die sog. Tunica externa, besteht vor allem aus lockerem Bindegewebe. Die mittlere Schicht, die sog. Tunica media, besteht vor allem aus glatten Muskelzellen und elastischen Fasern. Die innere Schicht, die sog. Tunica intima, besteht aus einer Basalmembran und dünnen Schicht abgeplatteter Endothelzellen.

Die Membrana elastica externa trennt die Tunica externa von der Tunica media. Die Membrana elastica interna trennt die Tunica media von der Tunica intima [1].

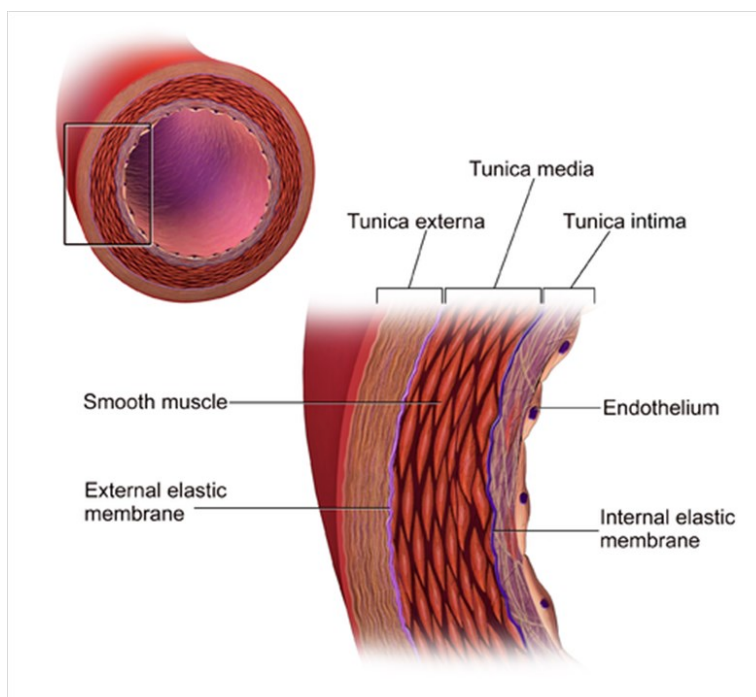


Abb. 01 Aufbau einer Arterienwand [81]

1.2 Atherosklerose

Atherosklerose ist eine der weltweit führenden Ursachen für Gefäßerkrankungen [2]. Die am häufigsten vorkommenden klinischen Manifestationen der Atherosklerose sind Myokardinfarkte, Schlaganfälle und periphere arterielle Erkrankungen [3].

Zur Pathogenese der Atherosklerose zählt die in der 70iger Jahren veröffentlichte Theorie vom Russel Ross, die sog. „Response to injury“-Theorie. Diese beschreibt die endotheliale Dysfunktion als Ausgangspunkt für die Atherosklerose [4].

Unter einer endothelialen Dysfunktion versteht man nicht nur eine Störung der mechanischen Barriere, sondern auch eine Störung der Endothelfunktion als Gewebe, das den Gefäßtonus, das Zellwachstum und die Wechselwirkung zwischen Leukozyten, Thrombozyten und der Gefäßwand reguliert [5]. Als Folge der Endothelverletzung – und damit verbundene endotheliale Dysfunktion – beschreibt Rossel Ross in seiner Theorie eine durch Wachstumsfaktoren ausgelöste Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima sowie durch Fetteinlagerung verursachte Bildung von Schaumzellen in der Intima und Media. Diese führen über einen längeren, unbestimmten Zeitraum zur Bildung von Plaques, die für das Bild einer Arteriosklerose ursächlich sind, mit daraus resultierender Verringerung des Gefäßlumens [6].

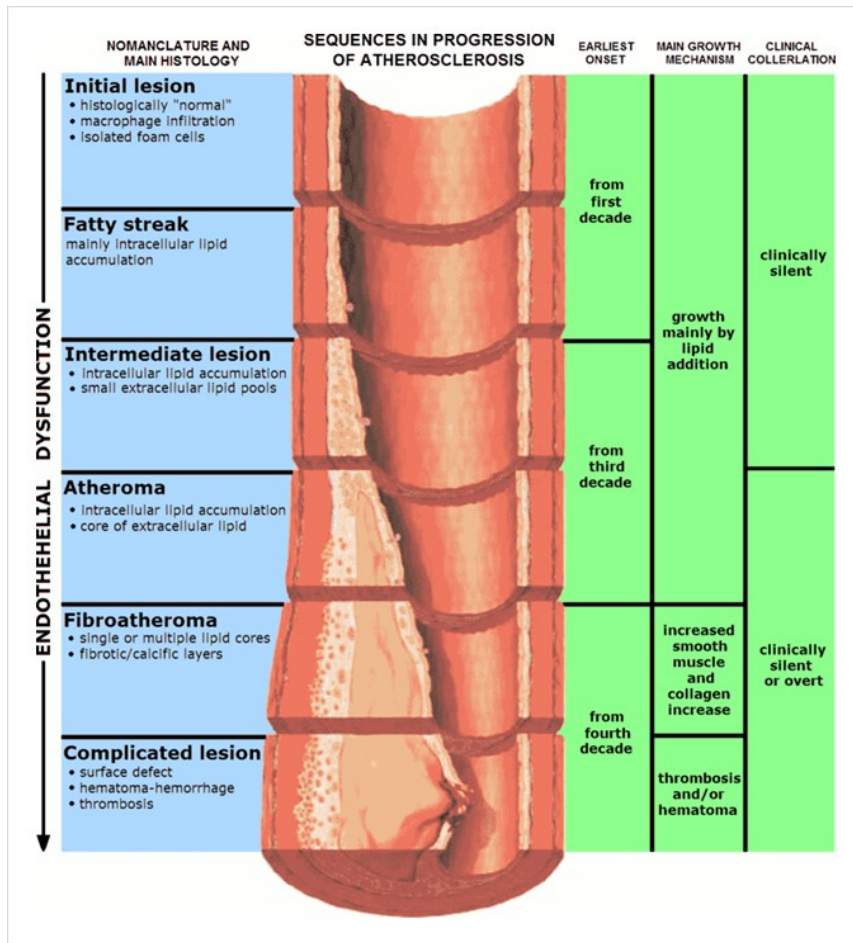


Abb. 02 Schematische Abbildung der Phasen der Atherosklerose [80]

1.3 PAVK

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist eine atherosklerotisch-bedingte Verengung der peripheren Arterien [7]. Über die Jahre haben sich viele Studien mit den Risikofaktoren zur Entstehung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) beschäftigt. Ähnlich wie bei zerebrovaskulären Erkrankungen und koronaren Herzerkrankungen (KHK) wurde das Rauchen, der Diabetes mellitus (DM) und das zunehmende Alter als Hauptrisikofaktoren für PAVK beschrieben [8].[9].

Das häufigste Symptom der PAVK ist die intermittierende Claudicatio [10], die typischerweise als Schmerzen, Krämpfe oder Taubheitsgefühl in der Wade beschreibt. Die Symptome werden durch gehen oder Sport ausgelöst und durch Ruhe gelindert [11].

Die kritische Extremitätenischämie ist die schwerste Manifestation der PAVK und wird durch eine stark reduzierte oder fehlende Sauerstoffversorgung des Beingewebes aufgrund einer mangelnden arteriellen Blutversorgung verursacht [11]. Sie ist mit einem erhöhten Risiko für Amputationen von Gliedmaßen und kardiovaskulär bedingter Mortalität verbunden [12].

Nichtinvasive diagnostische Maßnahmen wie der Knöchel-Brachial-Index (ABI) zeigen jedoch, dass die asymptomatische PAVK in der Bevölkerung um ein Vielfaches häufiger auftritt als die intermittierende Claudicatio [7].

1.4 Restenose nach PTA

Zur Behandlung der symptomatischen PAVK wurde die erste erfolgreiche perkutane transluminale Ballonangioplastie (PTA) im Jahr 1974 im Universitätsspital Zürich von Andreas Grüntzig durchgeführt [13]. Seitdem wurde diese Methode weiterentwickelt, um die Restenose als Hauptlimitation nach endovaskulärer Therapie [14] zu reduzieren.

Wenn das Lumen eines Gefäßsegments nach interventioneller Therapie um 50% oder mehr reduziert wird, spricht man von Restenose [15]. Diese tritt meistens in der ersten sechs bis 12 Monaten nach PTA auf [16]. Die Restenose entsteht als Folge eines gestörten Wundheilungsprozesses, nach dem Gefäßtrauma einer Angioplastie [17].

Studien mit Tiermodellen und die Analyse von durch Autopsie oder Atherektomie entnommenen menschlichen Plaquegewebe zeigen einen kaskadenartigen Verlauf dieser Wundheilungsreaktion, bei der verschiedene Zelltypen wie Thrombozyten, Endothelzellen, Monozyten / Makrophagen und glatte Muskelzellen (SMCs) auftreten [15].

Die Dissektion zählt als häufigste Komplikation nach einer Ballonangioplastie [18]. Der Stent, zunächst als ballonexpandierender und später als selbstexpandierender Stent, wurde als Lösung für die Dissektion entwickelt [19, 20].

Unabhängig von der Läsionmorphologie und den interventionellen Faktoren zeigten Studien eine vermehrte inflammatorische Reaktion nach Stentimplantation in der femoropoplitealen Muskelarterie im Vergleich zu elastischen Ilakal- und Karotisarterien [21]. Diese führte zur Zunahme der Restenoserate im femoropoplitealen Abschnitt in Form einer *in stent restenosis* (ISR). Angiographisch gesehen ist die ISR eine Stenose von um mehr als 50% reduzierten Lumens innerhalb eines freigesetzten Stents .[22].

Im weiteren Verlauf zur Reduktion der Restenoserate wurde einen antiproliferativen Wirkstoff (z.B. Sirolimus und Paclitaxel) eingesetzt.

Klinische Studien, in denen mehrere Arzneimittel, insbesondere Sirolimus und Paclitaxel, untersucht wurden, haben eine deutliche Verringerung der Restenose nach Stenting gezeigt. Sirolimus ist ein natürliches makrocyclisches Lacton und

Paclitaxel ein zytotoxisches Mittel, das gegen diverse Tumore angewendet wird. Beide Verbindungen blockieren das Fortschreiten des Zellzyklus und hemmen somit die Proliferation glatter Muskelzellen [23] sowie die Bildung einer Neointima, die letztlich zu einer Minderung des Gefäßlumen führt.[24, 25].

2011 zeigte die randomisierte Zilver-PTX-Studie einen Vorteil des Paclitaxel-beschichteten-Stents als Therapie bei PAVK im femoropoplitealen Abschnitt gegenüber der Bare-Ballonangioplastie (BB) und dem Bare-Metal-Stent (BMS) nach 12 Monaten [26].

Ein Nachteil dieser Therapie im großlumigen femoropoplitealen Gefäßabschnitt ist die ungleichmäßige Verteilung des Paclitaxels entlang der Zielläsion aufgrund des gitterförmigen Aufbaus des Stents. Dieser führt zur Störung bei der Hemmung der neointimalen Hyperplasie und damit zur Restenose [27].

Eine Weiterentwicklung der Ballonangioplastie ist die medikamentenbeschichteten Ballonangioplastie (DCB). Diese Methode ist vorteilhaft bezüglich einer homogenen Medikamentenübertragung in der Zielläsion ohne Fremdkörperimplantation [28, 29].

Die medikamentenbeschichtete Ballonangioplastie (DCB) zeigt im Vergleich zur klassischen Ballonangioplastie (Bare Ballon) in der femoropoplitealen Strombahn 40-60% weniger Restenosen nach sechs bis 12 Monaten [30].

Insgesamt zeigten viele Studien nach Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Ballonangioplastie (DCB) bei perkutaner Behandlung einer femoropoplitealen Erkrankung eine signifikante Verringerung des späten Lumenverlusts (LLL) und einer Zielläsionrevaskularisierung (TLR) [31-33].

Die Charakterisierung häufiger Restenosemuster ist wichtig, um die möglichen Auswirkungen von Patienten- und Läsionsmerkmalen sowie die Art des endovaskulären Eingriffs auf den primären Erfolg oder die mit Restenose verbundenen Misserfolgsmuster zu erkennen [34].

1.5 Pathogenese einer Restenose

Die Restenose nach Angioplastie ist eine segmental begrenzte Wundheilungsreaktion auf eine umschriebene Traumatisierung der Gefäßwand im Zusammenhang mit der therapeutischen Intervention und damit verbundener Reduktion des Gefäßlumens [15].

Nach Inflation des Ballonkatheters in dem Gefäßsegment beginnt der Pathomechanismus der Restenose mit der segmental begrenzten Verletzung der Gefäßwand [35]. Abbildung 02 veranschaulicht dies schematisch.

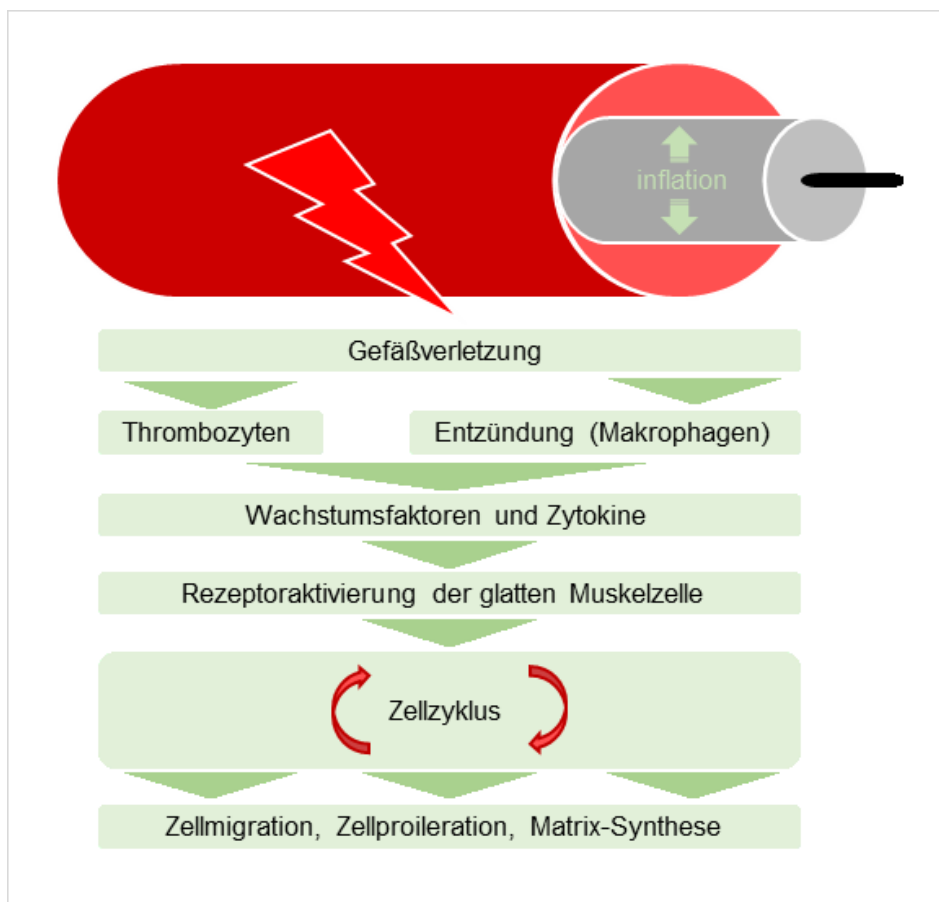


Abb. 03 (eigene Darstellung) Schematische Abbildung der Pathogenese der Restenose

Es folgt die Anlagerung von Thrombozyten und einer lokale Entzündungsreaktion mit Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, gefolgt von einer Wanderung glatter Gefäßmuskelzellen (smooth muscle cell, SMC) aus der Media (mittlerer Abschnitt der Gefäßwand), durch zusätzliche mitogene und

chemotaktische Faktoren, und Proliferation einer extrazellulären Matrix, der sog. Neointima [17, 36].

1.6 Restenose Pattern

Lawrence A. Garcia et al. haben 2017 ein Klassifizierungssystem zur Charakterisierung angiographischer Restenosemuster der femoropoplitealen Arterie vorgeschlagen. Mit dem Ziel die Konsistenz und Standardisierung im heterogenen Bereich der endovaskulären Behandlung der femoropoplitealen Strombahn zu erleichtern, wurden fünf Läsionstypen vorgeschlagen [34]:

1. Ein „fokales“ Muster besteht aus einer einzelnen Läsion mit einer Länge von $< 20\%$ der „index treated length“ (ITL).
2. Ein „multifokales“ Muster besteht aus unterschiedlichen Läsionen, die innerhalb der ITL um ≥ 3 cm voneinander getrennt sind und die $< 50\%$ der ITL ausmachen, wenn ihre individuellen Läsionslängen summiert werden.
3. Ein „moderates“ Muster umfasst Läsionen von $\geq 20\%$, aber $< 50\%$ der ITL und kann aus einer einzelnen Läsion oder einzelnen Läsionen mit einem Abstand von < 3 cm bestehen.
4. Ein „diffuses“ Muster erfasst restenotische Läsionen $\geq 50\%$ der ITL, einschließlich Einzelläsions- und Multiläsionsmorphologien, die einen beliebigen Grad an Trennung aufweisen.
5. Ein „okklusives“ Muster erfasst alle okklusiven Restenosen unabhängig von der Länge.

Die fünf Typen werden in Abbildung 4 veranschaulicht.

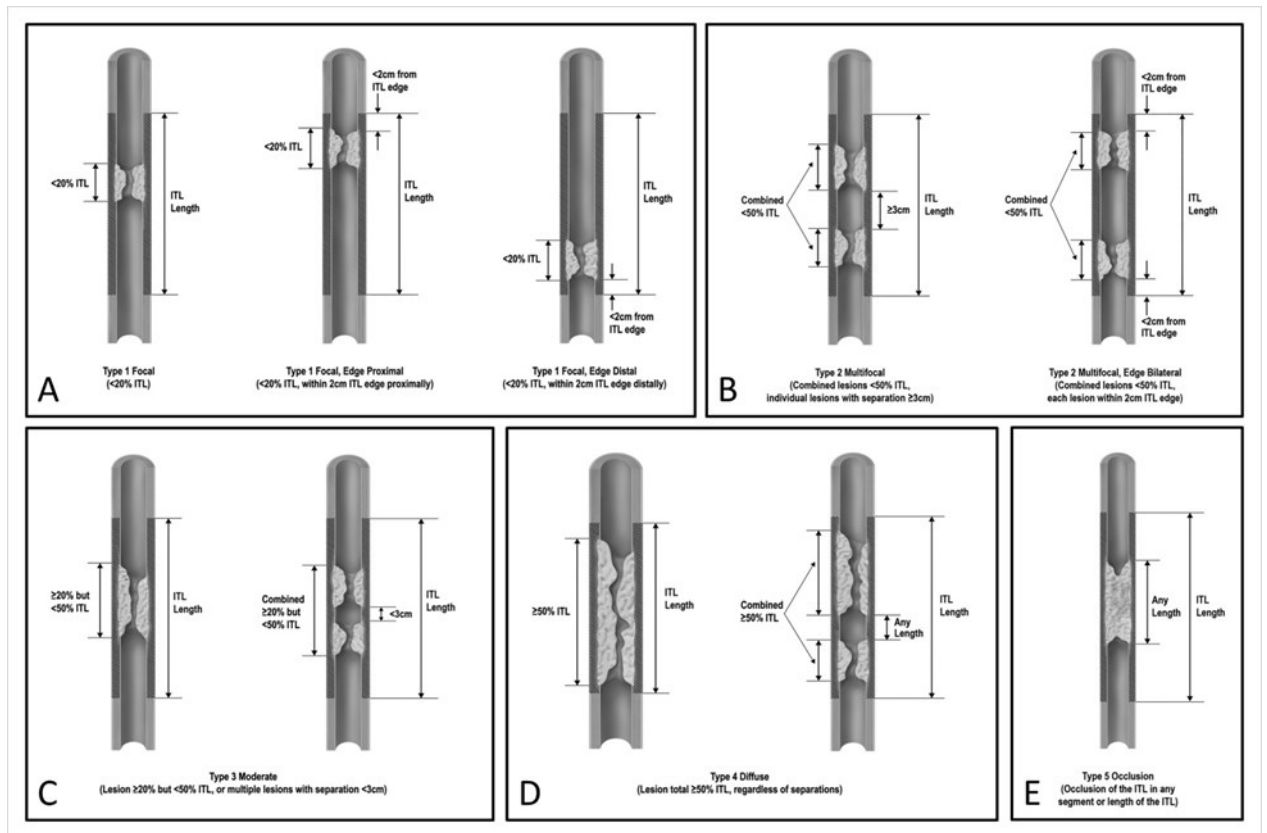


Abb. 04 Fünf Kategorien der Restenose-Muster nach Garcia et al [34]

Zur Vereinfachung und bessere Analysierbarkeit wurden in der vorliegenden Arbeit die von Garcia et al vorgeschlagenen Gruppen 2 bis 4 in einer Gruppe zusammengefasst.

Diese Arbeit berücksichtigt drei Muster:

1. Bei einer Läsion wird die Kategorisierung „fokales Muster“ genutzt.
2. Bei zwei oder mehr Läsionen, unabhängig vom Abstand zwischen ihnen, wird die Kategorisierung „multifokales Muster“ genutzt.
3. Bei totalem Verschluss der Targetläsion wird die Kategorisierung „totaler Verschluss“ genutzt.

Zum Beispiel würde das Muster „Moderate“ (Abbildung 4, C links) bei Garcia et al. in vorliegender Arbeit als „fokales“ Muster betrachtet. Weiterhin würde das

Muster „Moderate“ (Abbildung 4, C rechts) und das Muster „Diffuse“ (Abbildung 4, D rechts) bei Garcia et al. in vorliegender Arbeit als „multifokales“ Muster betrachtet.

Bei den bisher durchgeführten Studien handelte es sich um prospektive Untersuchung unterschiedlicher Ansätze (BB, DCB, DES...) zur Reduzierung der Restenose in einem begrenzten Zeitintervall nach der Intervention. Eine Restenose außerhalb dieser Zeit wurde nicht berücksichtigt.

Im Gegensatz dazu wurden in dieser Arbeit nur Patienten mit Restenose eingeschlossen, ohne ein Zeitintervall oder eine Untergruppierung in unterschiedlichen Interventionsarten zu definieren.

Unter retrospektive Betrachtung ist die Aufgabe dieser Dissertation aus dem Therapieversagen – also aus den Patienten mit Restenose – zu lernen. Dabei wurde das Restenose-Pattern untersucht. Ziel war es dabei Hinweise zu finden, wann und wo es zur Restenose gekommen ist sowie daraus Ansätze zur Behandlung der Restenose abzuleiten.

2. Material und Methodik

2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von 123 Patienten, bei denen eine interventionelle Therapie am femoropoplitealen Stromgebiet in der RoMed-Klinik Rosenheim durchgeführt wurde. Voraussetzung war das Auftreten einer Restenose im Sinne eines Rezidivs nach ca. 6 Monaten i.R. einer Folgeuntersuchung (Follow-Up) im behandelten Segment.

Die klinischen Patientendaten sowie das präinterventionelle, interventionelle und postinterventionelle Bildmaterial wurden ausgewertet. Die Daten von Verlaufskontrollen wurden ebenfalls ausgewertet; erfasst wurden bis zu vier Restenosen nach initialer Interventionstherapie, was einer Zeitspanne von bis zu fünf Jahren nach initialer Therapie entspricht.

2.2 Datenerhebung

Die Datenrecherche erfolgte vor Ort im RoMed Klinikum Rosenheim in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie unter Leitung vom Chefarzt Prof. Dr. med. Gunner Tepe.

Die Angiographie-Bilddaten wurden mit Hilfe des Bildarchivierungsprogramms PACS (*Picture Archiving and Communication System*) an speziellen Viewingstationen ausgewertet. Diese wurden, zusätzlich zu den Daten aus Patientenakten, mit Hilfe einer Excel-Tabelle kodiert.

Die gesamte Datenerhebung hat unter der Aufsicht des Betreuers und Leiters der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie im RoMed Klinikum Rosenheim, Chefarzt Prof. Dr. med. Gunner Tepe, stattgefunden.

2.3 Daten

Die Daten von 123 Patienten wurden erhoben und tabellarisch, wie folgt, abgespeichert:

2.3.1 Primäre Daten

- Patientenidentität: anonymisierter Zahlencode
- Geburtsdatum DD.MM.YYYY
- Geschlecht: männlich oder weiblich

2.3.2 Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen

- Raucher: ja oder nein
- Ex-Raucher: ja oder nein
- Diabetes mellitus: ja oder nein
 - Falls ja: keine Therapie, Diät, orale Antidiabetika, Insulin
- Fettverteilungsstörung: ja oder nein
- Niereninsuffizienz: ja oder nein

2.3.3 Vorerkrankungen

- Schlaganfall: ja oder nein
- Koronare Herzerkrankung: ja oder nein
- Bluthochdruck: ja oder nein

2.3.4 Läsioncharakteristika

- Rutherford-Klassifikation [37]: 0-asymptomatische arterielle Verschlusskrankheit (AVK), 1-geringe Claudicatio intermittens, 2-mäßige

Claudicatio intermittens, 3-schwere Claudicatio intermittens, 4-Ruheschmerzen, 5-distale Läsion mit akraler Nekrose, 6-über die Metatarsale reichende Nekrose

- *ankle brachial index* (ABI): an der Zielläsionseite
- Beinseite: rechts oder links
- Läsionslokalisation: *A. femoralis superficialis proximal/medial/distal* oder *A. poplitea*, Segment I/II/III
- Vorherige periphere Interventionen an der gleichen Extremitätsseite: ja oder nein
- *minimal lumen diameter* (MLD): angiografisch ermittelter kleinster Gefäßdurchmesser der Zielläsion in Millimetern vor der Intervention
- *reference vessel diameter* (RVD): angiografisch ermittelter Referenzdurchmesser des Gefäßes außerhalb der Zielläsion in Millimetern vor der Intervention
- *grade of stenosis* (GOS): angiografisch ermittelter Grad der Stenose (MLD / RVD) in Prozent
- *target lesion length* (TLL): angiografisch ermittelte Zielläsionslänge in Millimetern
- Okklusion: ja oder nein
- Okklusionslänge: Verschlusslänge in Millimetern
- *Peripheral Arterial Calcification Scoring System* (PACSS)[38]: Grad 0- keine sichtbare Kalzifikation an der Zielläsion, 1- unilaterale Kalzifikation <5cm, 2- unilaterale Kalzifikation ≥5cm, 3- bilaterale Kalzifikation <5cm, 4- bilaterale Kalzifikation ≥5cm
- *target lesion pattern* (TLP): fokal, multifokal oder langstreckiger Verschluss
- Anzahl offener Unterschenkelgefäße vor Intervention: von 0 bis 3

2.3.5 Parameter während und nach der Intervention

- Datum der Intervention: DD.MM.YYYY

- Transarterielle Druckmessung proximal und distal der Zielläsion vor und nach der Intervention
- Subintimale Rekanalisation: ja oder nein
- Vordilatation: ja oder nein
- Therapieoption: Ballonangioplastie (Bare Ballon), medikamentenbeschichtete Ballonangioplastie (DCB), Bare Metall Stent (BMS), medikamenten-beschichteter Stent (DES), Double Dose medikamentenbeschichtete Ballonangioplastie, Scoring Ballon, Stoßwellentherapie (*Shockwave*), Atherektomie, Lyse-Therapie, Thrombektomie
- Ballonstärke und -länge in Millimetern
- Falls angewendet, Stentstärke und -länge in Millimetern
- Dissektion: ja oder nein
- Dissektion therapiert: ja oder nein
- *minimal lumen diameter* (MLD): angiografisch ermittelter kleinster Gefäßdurchmesser der Zielläsion in Millimetern nach der Intervention
- Angiografisch ermittelter Grad der Residualstenose nach Intervention in Prozent

2.3.6 Restenose-Charakteristika

- Datum der Follow-Up-Untersuchung: DD.MM.YYYY
- Rutherford-Klassifikation [37] bei der Follow-Up-Untersuchung: 0-asymptomatische arterielle Verschlusskrankheit (AVK), 1-geringe Claudicatio intermittens, 2-mäßige Claudicatio intermittens, 3-schwere Claudicatio intermittens, 4-Ruheschmerzen, 5-distale Läsion mit akralem Nekrose, 6-über die Metatarsale reichende Nekrose
- *ankle brachial index* (ABI) bei der Follow-Up-Untersuchung: an der Seite der Restenose
- Tabletteneinnahme zum Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchung: Keine, Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Statine, Rivaroxaban

- Vergangene Zeit bis zum Auftreten der Restenose: <6 Monate, zwischen 6 und 12 Monaten, zwischen 12 und 24 Monaten, >24 Monate
- Restenose-Pattern: fokal, multifokal oder langstreckiger Verschluss
- angiografisch ermittelter Restenoselänge in Millimetern
- Okklusion: ja oder nein
- Okklusionslänge: Verschlusslänge in Millimetern
- *minimal lumen diameter* (MLD) der Restenose: angiografisch ermittelter kleinster Gefäßdurchmesser der Restenose in Millimetern vor der Intervention
- *reference vessel diameter* (RVD): angiografisch ermittelter Referenzdurchmesser des Gefäßes außerhalb der Restenose in Millimetern vor der Intervention
- *grade of Restenosis*: angiografisch ermittelter Grad der Restenose (MLD/RVD) in Prozent
- Anzahl offener Unterschenkelgefäße in der Follow-Up- Untersuchung: von 0 bis 3
- *Peripheral Arterial Calcification Scoring System* (PACSS)[38] in der Follow-Up-Untersuchung: Grad 0- keine sichtbare Kalzifikation an der Zielläsion, 1- unilaterale Kalzifikation <5cm, 2- unilaterale Kalzifikation ≥5cm, 3- bilaterale Kalzifikation <5cm, 4- bilaterale Kalzifikation ≥5cm

2.3.7. Parameter während und nach der Restenosetherapie

- Restenose therapiert: ja oder nein
- Datum der Restenosetherapie: DD.MM.YYYY
- Transarterielle Druckmessung proximal und distal der Zielläsion vor und nach der Intervention
- Subintimale Rekanalisation: ja oder nein
- Vordilatation: ja oder nein
- Therapieoption der Restenose: Ballonangioplastie (Bare Ballon), medikamentenbeschichtete Ballonangioplastie (DCB), Bare Metall Stent (BMS), medikamentenbeschichteter Stent (DES), Double Dose

medikamentenbeschichtete Ballonangioplastie, Scoring Ballon, Stoßwellentherapie (*Shockwave*), Atherektomie, Lyse-Therapie, Thrombektomie

- Ballonstärke in Millimetern
- Falls angewendet, Stentstärke in Millimetern
- Dissektion: ja oder nein
- Dissektion therapiert: ja oder nein
- *minimal lumen diameter* (MLD): angiografisch ermittelter kleinster Gefäßdurchmesser der Restenose in Millimetern nach der Intervention
- *grade of Restenosis*: angiografisch ermittelter Grad der Restenose in Prozent nach der Intervention

Falls eine weitere Restenose aufgetreten ist, sind die Daten unter Punkt 2.3.6 und 2.3.7 ebenfalls, bis maximal 4 Restenosen, erhoben.

2.4 statistische Methoden

Für die deskriptive und induktive Auswertung wurde SPSS (*Statistical Package for Social Sciences, Version 26.0*) als Analysesoftware verwendet.

2.4.1 Deskriptive Analyse

Bei der deskriptiven Analyse wird die Verteilung der erhobenen Variablen beschrieben.

Unter der stetigen Variablen zählt man [39, 40]:

- Minimum und Maximum
- Das arithmetische Mittel (= Mittelwert bzw. im Englischen „Mean“). In der Statistik wird der Wert mit \bar{X} gekennzeichnet. Dieser Wert berechnet sich durch Aufsummierung der n Einzelwerte mit anschließender Division durch die Anzahl der Werte.

$$\text{Als Formel: } \bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

- Der Median. Dieser Wert liegt genau in der Mitte der Daten. Dies bedeutet, dass 50% der Werte kleiner sowie 50% der Werte größer sind als der Median. Der Vorteil des Medians gegenüber der Varianz ist, dass der Wert unempfindlich gegenüber Ausreißern ist.
- Die Standardabweichung. Dieser Wert ist ein Streuungsmaß und gibt somit Auskunft über die Variabilität in den Daten. Die Standardabweichung wird mit dem Buchstaben s gekennzeichnet und berechnet sich wie folgt:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}_i)^2}$$

Die Standardabweichung ist die Wurzel der Varianz, so dass man deren Wert lediglich quadrieren muss, um sie zu erhalten.

Zu kategorialen Variablen zählen die nominalskalierten Variablen, wie z.B. das Geschlecht, und die ordinalskalierten Variablen, wie z.B. der Kalzifikationsindex [39].

Hier werden die absoluten als auch die relativen Häufigkeiten (Prozentanteile) der verschiedenen Ausprägungen dokumentiert.

2.4.2. Induktive Analyse

Bei der induktiven Analyse wird eine Forschung durchgeführt, und daraus eine Theorie abgeleitet.

Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse, die über statistische Berechnungen zustande gekommen sind, wird durch das Signifikanzniveau überprüft [41].

Als Signifikanzniveau für alle eingesetzten statistischen Tests wird der Wert 0,05 verwendet. Wenn der P-Wert größer als 0,05 ist, verfehlt das Signifikanzniveau. Bei $P\text{-Wert} < 0,01$ spricht man von hochsignifikantem Ergebnis. P-Werte zwischen 0,01 und 0,05 deuten auf ein signifikantes Ergebnis, und P-Werte zwischen 0,05 und 0,1 deuten auf ein schwach signifikantes Ergebnis [42].

Mit dem Shapiro-Wilk-Test wurde die Normalverteilung der Variablen geprüft.

3. Ergebnisse

3.1 Verteilung demografischer und anamnestischer Parameter

In dieser retrospektiven Analyse wurden 123 Patienten mit einer Rutherford-Klassifikation von 1 bis 6 untersucht. Diese Patienten waren zwischen 47,9 und 90,7 Jahren alt; das Durchschnittsalter betrug demnach 69,6 Jahre bei einer Standardabweichung von 9 Jahren. Das männliche Geschlecht war mit 75 Patienten häufiger vertreten als das weibliche mit 48 Patientinnen. Tabelle 1 gibt einen deskriptiven Überblick über das Patientenalter.

Tab. 01 Deskriptive Darstellung des Patientenalters in Jahren

Der Mittelwert	69,6
Der Median	69,7
Die Standardabweichung	9
Das Minimum	47,9
Das Maximum	90,7

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Geschlechterverteilung der Patienten.

Tab. 02 Geschlechtsverteilung der Patienten

Geschlecht	Anzahl	Prozent (%)
Männer	75	61
Frauen	48	39

82 Patienten bezeichneten sich als Nichtraucher, 22 als Exraucher und 19 als Aktivraucher. Von 123 hatten 17 eine bestehende Niereninsuffizienz, 69 eine Fettstoffwechselstörung, 100 Patienten einen Hypertonus, 54 eine koronare Herzkrankheit, 14 waren Schlaganfallpatienten und 51 litten am Diabetes Typ II. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Verteilung der anamnestischen Parameter der Patienten.

Tab. 03 Verteilung der anamnestischen Parameter der Patienten

Anamnestische Parameter	Anzahl	Prozent (%)
Rauchen:		
Nichtraucher	82	66,7
ehemalige Raucher	22	17,9
Raucher	19	15,4
Niereninsuffizienz	17	13,8
Fettstoffwechselstörung	69	56,1
Bluthochdruck	100	81,3
Koronare Herzkrankheit	54	43,9
Schlaganfall	14	11,4
Diabetes mellitus Typ II	51	41,5

Bei den Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen handelt es sich um nominale Variablen. Um deren Einfluss auf das Restenosepattern zu untersuchen, wird der Chi²-Test verwendet. Tabelle 4 fasst dies zusammen:

Tab. 04 Einfluss der Risikofaktoren für Gefäßerkrankungen auf das Restenosepattern

	P-wert	Chi ² -Wert
Raucher	0,958	0,86
Diabetes	0,156	3,719
Fettverteilungsstörung	0,087	4,893
Niereninsuffizienz	0,999	0,003
Schlaganfall	0,609	0,991
KHK	0,154	3,746
Bluthochdruck	0,219	3,041

3.2 Verteilung der Rutherford-Klassifikation

Die Evaluation nach Rutherford ergibt, dass 8 der 123 Patienten eine mäßige Claudicatio intermittens (Stadium 2) hatten. Die meisten Patienten, in Zahl 100 Patienten, wiesen eine schwere Claudicatio intermittens im Stadium 3 auf. Bei 4 Patienten bestanden Ruheschmerzen, einem Stadium 4 entsprechend. Bei 9 Patienten hatte bereits ein ischämischer Gewebsuntergang des Vorfußes (Stadium 5) und bei 2 Patienten über das Niveau der Mittelfußknochen hinausgehend (Stadium 6) stattgefunden.

Die folgende Tabelle fasst die Rutherford-Klassifikation prozentuell zusammen:

Tab. 05 Quantitative und prozentuelle Verteilung der Rutherford-Klassifikation

Rutherford-Klassifikation	Anzahl	Prozent (%)
Stadium 2	8	6,5
Stadium 3	100	81,3
Stadium 4	4	3,2
Stadium 5	9	7,3
Stadium 6	2	1,6

3.3 Bildbeispiele

Im Folgenden werden die häufigsten drei vorkommenden Restenosepattern – fokal, multifokal und totaler Verschluss – durch Abbildungen veranschaulicht.

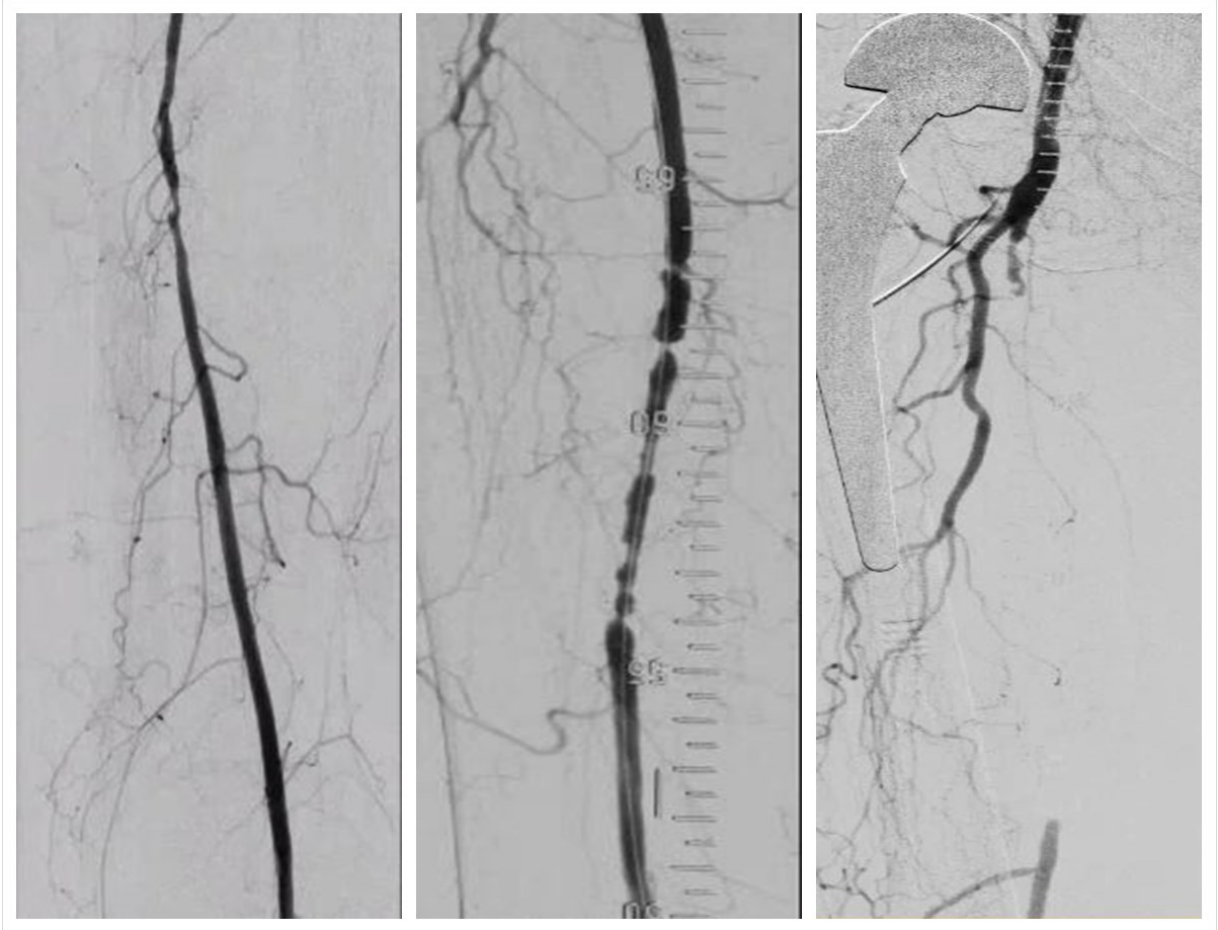


Abb. 05 Restenosepattern: Fokal, Multifokal, Totaler Verschluss (von links nach rechts)

3.4 Verteilung der Gefäß- und Läsionscharakteristika bei der initialen Behandlung

Die femoropoplitealen Strombahn ist in 6 Segmente eingeteilt, darunter zählen die proximalen, mittleren und distalen Abschnitte der Arterie femoralis superficialis sowie die proximalen, mittleren und distalen Abschnitte der Arterie poplitea.

Im proximalen Gefäßabschnitt der Arterie femoralis superficialis wurde bei 33 Patienten interveniert, im mittleren Drittel bei 76 und im distalen Drittel bei 71 Patienten. Es erfolgte eine PTA der Arterie poplitea im proximalen Abschnitt bei 20, im mittleren Abschnitt bei 12 und im distalen Abschnitt bei 3 Patienten. Die folgende Tabelle fasst das prozentuell zusammen:

Tab. 06 Verteilung der Target-Läsionen in der femoropoplitealen Strombahn

* Viele Target-Läsionen wurden aufgrund der Länge und Lokalisation zu mehreren Segmenten zugeordnet.

Target-Läsion	Anzahl*	Prozent (%) *
Prox. AFS	33	26,8
Mid. AFS	76	61,8
Dis. AFS	71	57,7
POP I	20	16,3
POP II	12	9,8
POP III	3	2,4

Bei präinterventionell durchschnittlicher Targetläsionslänge (TLL) von 119 mm lag der Mittelwert des Referenzgefäßdurchmessers bei 5,4 mm und der Mittelwert des minimalen Gefäßdurchmessers (MLD) im behandelten Gefäßabschnitt bei 1,3 mm, diese entspricht im Mittel einem Stenosegrad von 75,9%.

Nach der Intervention lag der Mittelwert des minimalen Gefäßdurchmessers im behandelten Gefäßabschnitt bei 4,6 mm, dies entspricht im Mittel einer Reststenose von 26,3%.

46 der 123 Patienten zeigten eine Okklusion (MLD = 0).

Tab. 07 Läsionscharakteristika vor der Intervention

Läsionscharakteristika	Mittelwert (mm)	Prozent (%)
RVD	5,4	
MLD	1,3	
Stenosegrad		75,9
TLL	119	
Patienten mit Gefäßokklusion		37,4

Tab. 08 Läsionscharakteristika nach der Intervention

Läsionscharakteristika	Mittelwert (mm)	Prozent (%)
MLD	4,6	
Reststenose		26,3

Das Muster der Zielläsion wurde in 3 Kategorien zusammengefasst. Bei 32 der 123 Patienten wurde eine fokale Läsion beschrieben. Das multifokale Muster war mit 62 Fällen am meisten vertreten. Bei 29 Fällen war die Anzahl der Patienten mit totalem Verschluss der Zielläsion. Die folgende Tabelle fasst dies prozentual zusammen:

Tab. 09 Musterverteilung der Zielläsion

Muster	Anzahl	Prozent (%)
Fokal	32	26
Multifokal	62	50,4
Totaler Verschluss	29	23,6
Summe	123	100

Die drei häufigsten Interventionstherapien waren BB (40,7%), DCB (39,8%) und Stentfreisetzung (24,6%). Bei geringerer Anzahl von Patienten war die primäre Therapie z.B. DES, Scoring-Balloon, oder Shockwave.

Bei 6 Patienten wurde eine Kombi-Therapie mit DCB und Stent durchgeführt.

Tab. 10 Prozentuelle Verteilung der Therapie

* Kombi-Therapie miterfasst

Therapie	Prozent (%) *
BB	40,7
DCB	39,8
Stent	24,6

3.5 Verteilung der Läsionscharakteristika bei der ersten Restenose

Bei durchschnittlicher Restenosenlänge von 110 mm vor der Intervention lag der Mittelwert des Referenzgefäßdurchmessers bei 5,5 mm und der Mittelwert des minimalen Gefäßdurchmessers (MLD) der Restenose bei 1,5 mm, diese entspricht im Mittel einem Restenosegrad von 72,7%.

Nach der Restenosetherapie lag der Mittelwert des minimalen Gefäßdurchmessers im behandelten Gefäßabschnitt bei 4,6 mm, diese entspricht im Mittel einer Reststenose von 25,8%.

26 der 123 Patienten zeigten eine Okklusion (MLD = 0).

Tab. 11 Läsionscharakteristika bei der ersten Restenose

Läsionscharakteristika	Mittelwert (mm)	Prozent (%)
RVD	5,5	
MLD	1,5	
Restenosegrad		72,7
Restenosenlänge	110	
Patienten mit Gefäßokklusion		21,1

Tab. 12 Läsionscharakteristika nach Therapie der ersten Restenose

Läsionscharakteristika	Mittelwert (mm)	Prozent (%)
MLD	4,6	
Reststenose		25,8

Die Musterverteilung der ersten Restenose ist wie folgt: Bei 46 der 123 Patienten wurde eine fokale Läsion beschrieben. Das multifokale Muster war mit 56 Fällen am häufigsten vertreten. Die Anzahl der Patienten mit totalem Verschluss betrug 21. Die folgende Tabelle fasst dies prozentuell zusammen:

Tab. 13 Musterverteilung der ersten Restenose

Muster	Anzahl	Prozent (%)
Fokal	46	37,4
Multifokal	56	45,5
Totaler Verschluss	21	17,1
Summe	123	100

Bei allen Patienten, die in dieser Studie angeschlossen sind, gab es nach gewisser Zeit eine Restenose. Um diese Restenose zu beseitigen wurde bei denen eine erneute Intervention durchgeführt.

Die drei häufigsten Interventionstherapien zur Beseitigung der Restenose waren BB (21,1%), DCB (47,2%) und Stentfreisetzung (30,9%). Bei einer geringeren Anzahl von Patienten war die Restenose Therapie z.B. DES, Scoring-Balloon, oder Shockwave.

Tab. 14 Prozentuelle Verteilung der Therapie

* Kombi-Therapie miterfasst

Therapie	Prozent (%) *
BB	21,1
DCB	47,2
Stent	30,9
Andere Therapie	0,8

3.6 Verteilung der Läsionscharakteristika bei der zweiten Restenose

Nach der Behandlung der 1. Restenose wurde bei 77 der 123 Patienten (62,6%) keine weiteren Restenosen nachgewiesen.

46 der 123 Patienten erlitten eine zweite Restenose (37,4%).

Bei durchschnittlicher Restenoselänge von 115,2 mm vor der Intervention lag der Mittelwert des Referenzgefäßdurchmessers bei 5,3 mm und der Mittelwert des minimalen Gefäßdurchmessers (MLD) der Restenose bei 1 mm, diese entspricht im Mittel einem Restenosegrad von 81,1%.

Nach der zweiten Restenosetherapie lag der Mittelwert des minimalen Gefäßdurchmessers im behandelten Gefäßabschnitt bei 4,2 mm, diese entspricht im Mittel einer Reststenose von 31,2%.

19 der 46 Patienten zeigten eine Okklusion (MLD = 0).

Tab. 15 Läsionscharakteristika bei der zweiten Restenose

Läsionscharakteristika	Mittelwert (mm)	Prozent (%)
RVD	5,3	
MLD	1	
Restenosegrad		81,1
Restenoselänge	115,2	
Patienten mit Gefäßokklusion		41,3

Tab. 16 Läsionscharakteristika nach Therapie der zweiten Restenose

Läsionscharakteristika	Mittelwert (mm)	Prozent (%)
MLD	4,2	
Reststenose		31,2

Die Musterverteilung der zweiten Restenose ist wie folgt: Bei 16 der 46 Patienten wurde eine fokale Läsion und bei 12 der 46 Patienten eine multifokale festgestellt. Die Anzahl der Patienten mit totalem Verschluss betrug 18. Die folgende Tabelle fasst dies prozentuell zusammen:

Tab. 17 Musterverteilung der zweiten Restenose

Muster	Anzahl	Prozent (%)
Fokal	16	34,8
Multifokal	12	26,1
Totaler Verschluss	18	39,1
Summe	46	100

3.7 Zeitintervall bis zum Auftreten der ersten/zweiten Restenose

Abhängig von der Therapie verteilt sich das Zeitintervall bis zur Restenose wie folgt:

- Zwischen 0,17 und 3,83 Jahren bei 123 Patienten bis zur ersten Restenose (Mittelwert: 1,1 Jahren)
- Zwischen 0,25 und 4,42 Jahren bei 45 Patienten bis zur zweiten Restenose (Mittelwert: 1,4 Jahren)

Da einige der Kategorien sehr kleine Fallzahlen aufweisen, ist eine induktive Untersuchung hier nicht sinnvoll. Rein deskriptiv lassen sich aber teils sehr deutliche Unterschiede erkennen:

Tab. 18 Zeit bis zur ersten Restenose in Jahren

Erste Intervention	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
BB	36	.9792	.88649	.17	.6667	3.83
DCB	34	1.1397	.65800	.33	1.0000	3.00
Stent	14	1.1845	.70193	.50	.9167	2.67
DES	3	.6944	.19245	.58	.5833	.92
Scoring Ballon	1	.5000	.	.50	.5000	.50
Shockwave	3	.4722	.04811	.42	.5000	.50
Atherektomie	3	1.4167	1.42156	.25	1.0000	3.00
multiple Therapie	29	.9713	.83698	.00	.5833	3.83
Summe	123	1.0325	.78338	.00	.8333	3.83

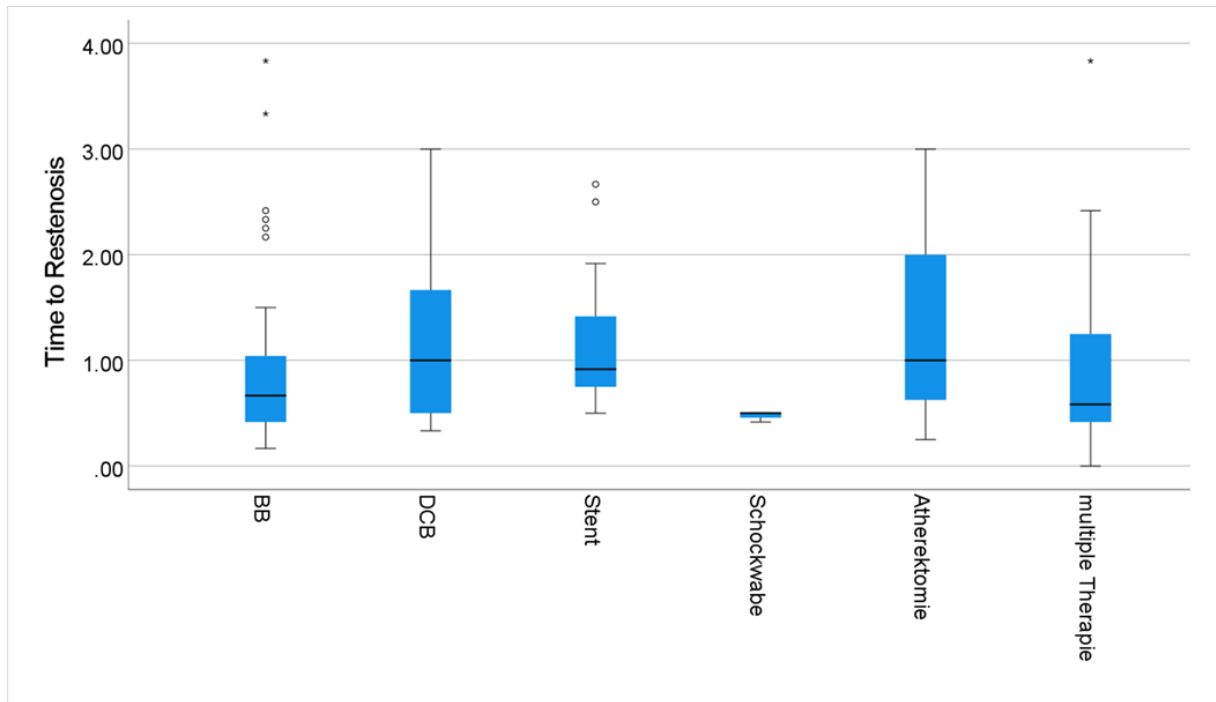


Abb. 06 Kastengrafik zur Darstellung des Zeitintervalls bis zur ersten Restenose (Zeit in Jahren)

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede der Zeiträume bzgl. angewandter Therapieformen zwischen erster Intervention und erstmalig auftretender Restenose, da entweder keine aussagefähige Anzahl von Patienten für eine Auswertung verfügbar oder andererseits keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapieformen erkennbar ist. Der Median bei allen Therapieformen weist ähnliche Werte auf.

Tab. 19 Zeit bis zur zweiten Restenose in Jahren

Zweite Intervention	N	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
BB	12	.6042	.53433	.25	.4583	2.25
DCB	13	2.1154	1.10058	.42	2.0000	4.42
Stent	10	1.2685	1.05144	.50	.6667	3.25
Shockwave	1	.4167	.	.42	.4167	.42
Atherektomie	3	1.2222	1.46802	.33	.4167	2.92
multiple Therapie	7	1.0119	.74447	.00	.8333	2.17
Summe	46	1.2741	1.06565	.00	.7500	4.42

[Hinweis: die „multiple Therapie“ war dann gegeben, wenn mindesten zwei verschiedene Therapien zum Einsatz gekommen sind]

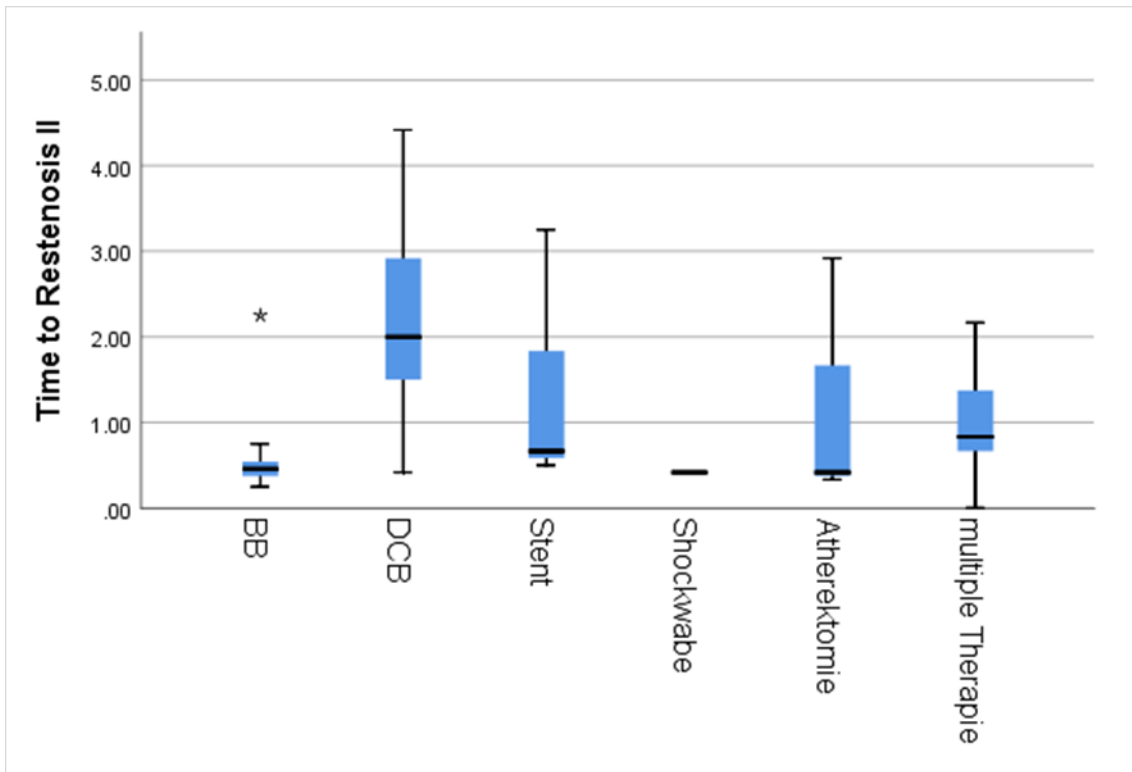


Abb. 07 Kastengrafik zur Darstellung des Zeitintervalls bis zur zweiten Restenose (Zeit in Jahren)

3.8 Einfluss der DCB-Therapie auf die Restenose

Um den Einfluss der DCB-Therapie auf die Restenose zu untersuchen, wird diese Therapieform mit anderen Therapieformen verglichen (zum Beispiel BB, Stent). Da jeder Patient eine erste Restenose aufweist, kann die erste Restenose nicht sinnvoll untersucht werden.

Bei 46 der 123 Patienten trat eine zweite Restenose auf. Von den 58 Patienten, bei denen eine DCB-Intervention als Therapie der ersten Restenose durchgeführt wurde, bekamen nur 14 Patienten (24,1%) eine zweite Restenose im weiteren Verlauf. Bei dem Rest (75,9%) war die Follow-Up-Untersuchung unauffällig bzw. wurde bei Beschwerdefreiheit keine Follow-Up-Untersuchung durchgeführt.

Mit Hilfe des Chi²-Tests zeigt sich hier ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p=0,004$). Patienten nach DCB-Therapie weisen deutlich seltener eine zweite Restenose auf.

Folgende Kreuztabelle und Graphiken fassen dies zusammen bzw. veranschaulichen den Sachverhalt:

Tab. 20 Verteilung der DCB-Therapie bei der zweiten Restenose

Therapieform		Patienten mit Restenose 2	Patienten ohne Restenose 2	Summe
DCB	N	14	44	58
	%	24.1%	75.9%	100%
andere Therapie	N	32	33	65
	%	49.2%	50.8%	100%
Summe	N	46	77	123
	%	37.4%	62.6%	100%

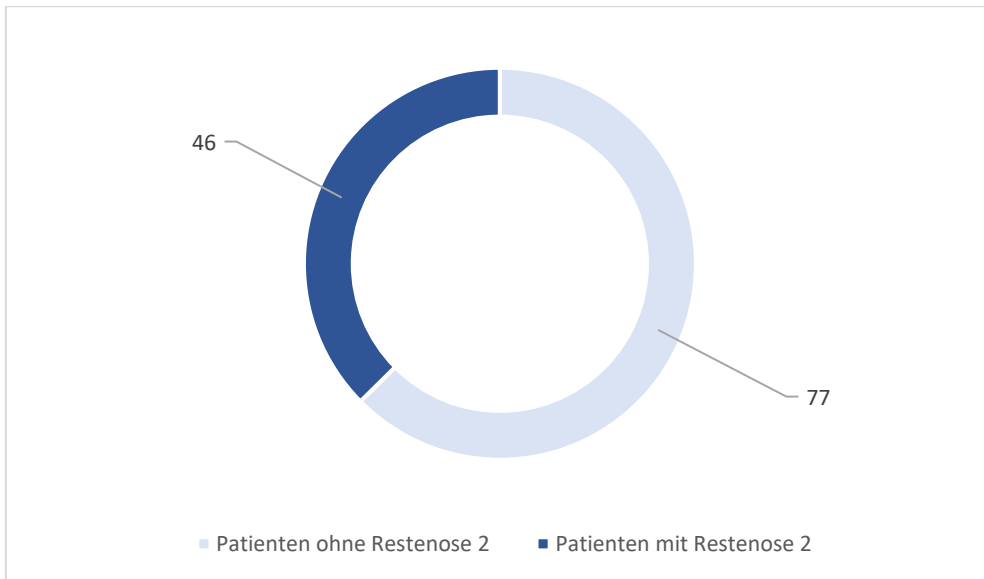


Abb. 08 Anteile der Patienten mit und ohne zweite Restenose; Gesamtpatientenzahl: 123

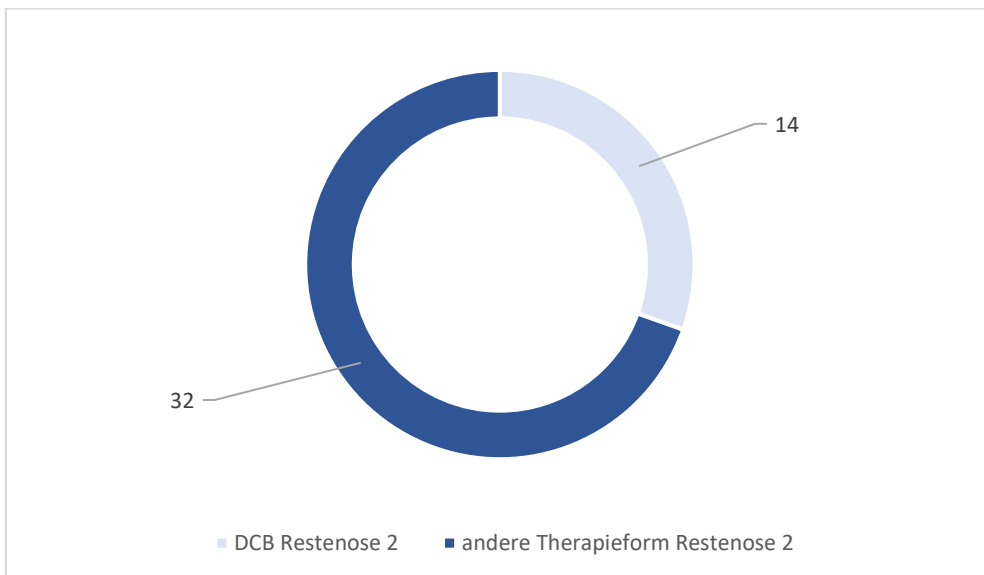


Abb. 09 Patienten, bei denen eine zweite Restenose auftrat, unterteilt nach Therapieform „DCB“ und „andere“; zugrundeliegende Population: von 46 Patienten

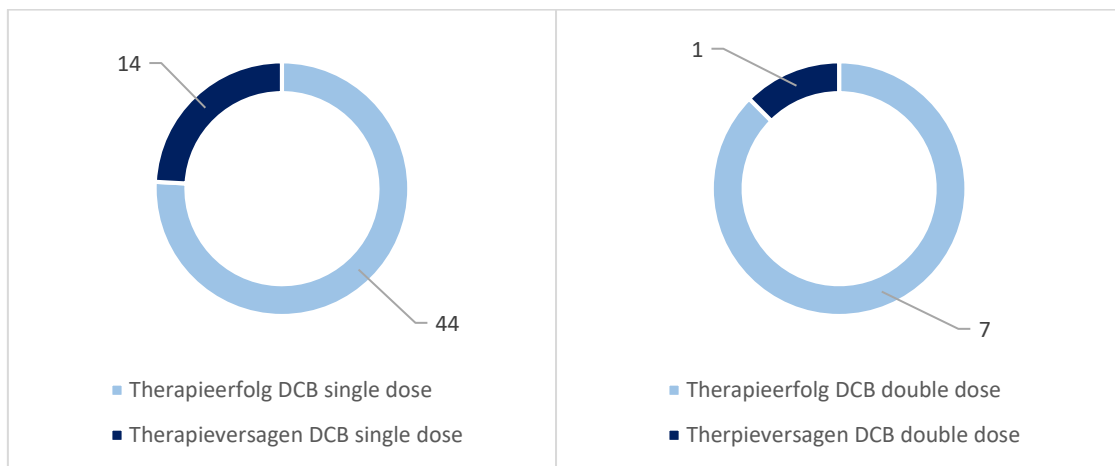
3.8.1 Therapieerfolg nach 1. Restenose: DCB single dose vs. DCB double dose

Im direkten Vergleich der DCB-single-dose-Therapie vs. DCB-double-dose-Therapie nach der 1. Restenose, konnte das Folgende beobachtet werden.

Tab. 21 DCB-Therapieerfolg nach der 1. Restenose

* Einzelne Fälle von Patienten mit multiplen Therapien – in Kombination mit DCB double dose – wurden dieser Gruppe als führende Therapie zugeordnet.

Therapie der 1. Restenose		Therapieerfolg	Therapieversagen	Summe
DCB single dose	N	44	14	58
	%	75.9%	24.1%	100%
DCB double dose	N	7	1	123
	%	87.5%	12.5%	100%

**Abb. 10 Therapieerfolg nach 1. Restenose: DCB single dose vs. DCB double dose**

Beide Therapieformen zeigen eine hohe Erfolgsrate nach der ersten Restenose. Jedoch ist eine statistisch signifikante Aussage aufgrund der geringen Fallzahlen – vor allem in Bezug auf die DCB-double-dose-Therapie – nicht möglich.

Hinsichtlich Zeitintervall bis zur 2. Restenose bei Therapieversagen ergaben die Daten in Bezug auf die DCB-single-dose-Therapie das folgende Bild.

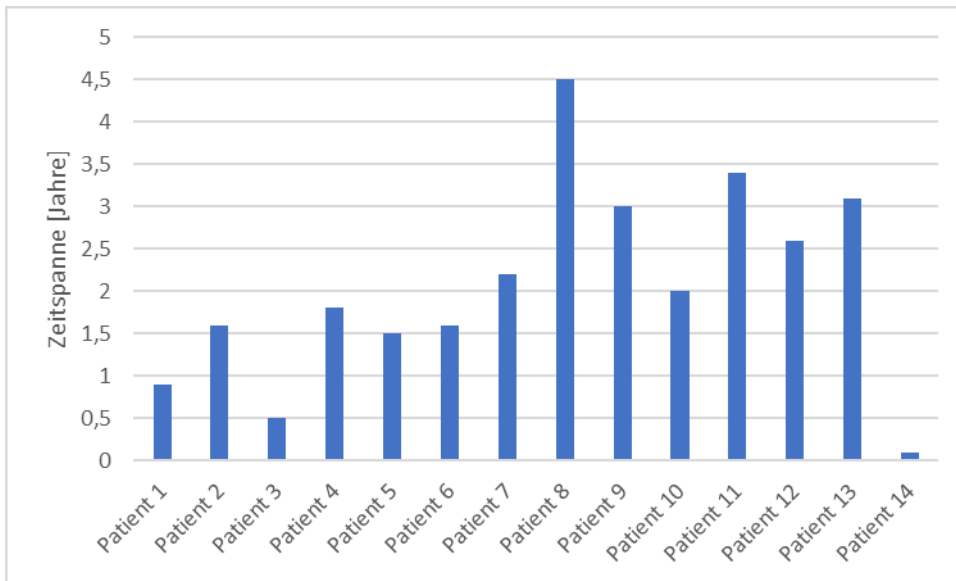


Abb. 11 Zeitspanne bis zur 2. Restenose bei DCB-single-dose-Therapieversagen je Patient in Jahren

Durchschnittlich kann im Falle eines DCB-single-dose-Therapieversagens ein Zeitintervall von 2,1 Jahren bis zum Auftreten der 2. Restenose beobachtet werden.

Es wurde darauf verzichtet, eine graphische Darstellung des Zeitintervalls nach DCB-double-dose-Therapie i.R. eines Therapieversagens zu erstellen, da insgesamt nur ein Patient mit einem Zeitintervall von 2,2 Jahren in dieser Gruppe existierte.

3.8.2 Therapieerfolg nach 2. Restenose: DCB single dose vs. DCB double dose

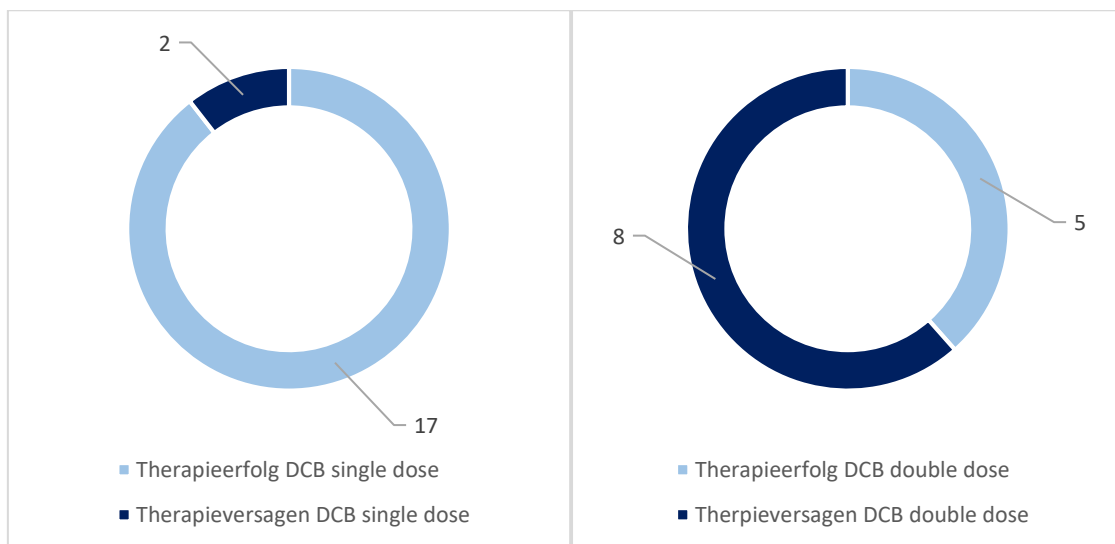
Da es nach der 1. Restenose zu einem zusätzlichen Einsatz von Therapien mit DCB-single-dose und DCB-double-dose gekommen ist, hat sich insgesamt die Anzahl der Patienten in diesen zwei Gruppen (single dose und double dose) erhöht.

Im direkten Vergleich der DCB-single-dose-Therapie vs. DCB-double-dose-Therapie nach der 2. Restenose, konnte das Folgende beobachtet werden.

Tab. 22 DCB-Therapieerfolg nach der 2. Restenose

* Einzelne Fälle von Patienten mit multiplen Therapien – in Kombination mit DCB double dose – wurden dieser Gruppe als führende Therapie zugeordnet.

Therapie der 2. Restenose		Therapieerfolg	Therapieversagen	Summe
DCB single dose	N	17	2	19
	%	89.5%	10.5%	100%
DCB double dose	N	5	8	13*
	%	38.5%	61.5%	100%

**Abb. 12 Therapieerfolg nach 2. Restenose: DCB single dose vs. DCB double dose**

Nach der 2. Restenose zeigt sich bei der DCB-single-dose-Therapie eine ähnliche Erfolgsrate wie bei der Therapie nach der 1. Restenose. Dem gegenüber zeigt sich eine niedrigere Erfolgsrate der DCB-double-dose-Therapie nach der 2. Restenose im Vergleich zur Therapie nach der 1. Restenose. Dies ist auf unterschiedliche Faktoren (z.B. Gefäßstatus) zurückzuführen, was aufgrund der geringen Patientenzahl nicht näher untersucht werden kann.

Da lediglich zwei Patienten mit Therapieversagen nach DCB-single-dose-Therapie verfügbar gewesen sind, wurde hier auf eine graphische Darstellung verzichtet. Patient 1 zeigte ein Zeitintervall von 1,5 Jahren und Patient 2 von 1,6 Jahren.

Hinsichtlich Zeitintervall bis zur 3. Restenose bei Therapieversagen ergaben die Daten in Bezug auf die DCB-double-dose-Therapie bei acht Patienten das folgende Bild.

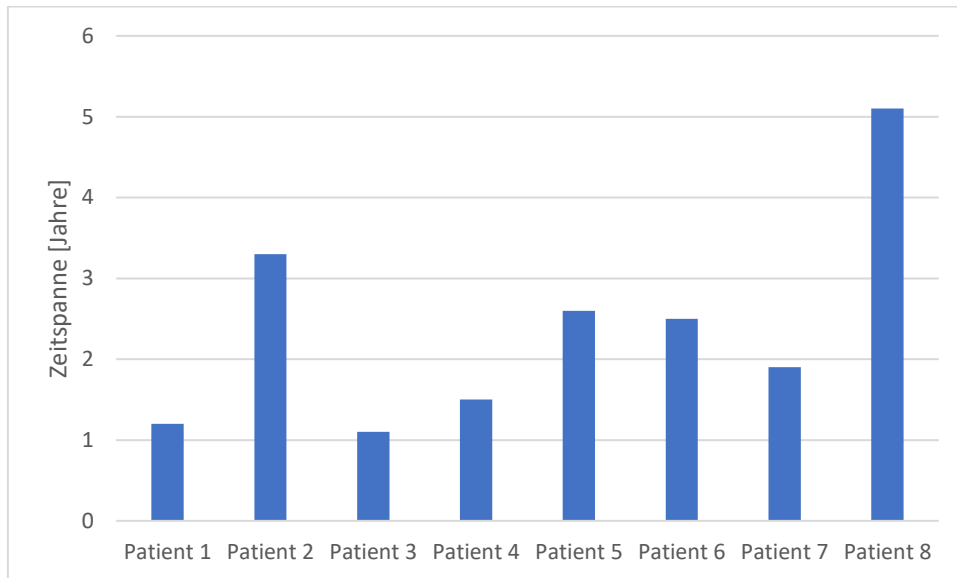


Abb. 13 Zeitspanne bis zur 3. Restenose bei DCB-double-dose-Therapieversagen je Patient in Jahren

Durchschnittlich kann im Falle eines DCB-double-dose-Therapieversagens ein Zeitintervall von 2,4 Jahren bis zum Auftreten der 3. Restenose beobachtet werden.

3.9 Verteilung der Restenose- „Pattern“ in Abhängigkeit von der initialen und Restenose-Therapie sowie unterschiedlichen Läsioncharakteristika

In der initialen Intervention wurde bei dem multifokalen Muster am häufigsten eine DCB-Therapie durchgeführt (41,9%). Von den 29 Patienten mit totalem Verschluss der Zielläsion bekamen acht Patienten eine DCB- und neun Patienten eine Stent-Therapie.

Die Fallzahlen mancher Therapiemethoden sind so klein, sodass hier nur eine reine deskriptive Interpretation erfolgte. Die prozentualen Unterschiede könnten auch nur aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen aufgetreten sein. Folgende Tabelle fasst dies zusammen:

Tab. 23 Prozentuale Verteilung der Art der Restenose-therapie in Abhängigkeit von dem initialen Muster

Art der Restenose-therapie		BB	DCB	Stent	DES	Double-dose	Shock-wave	Atherektomie	multiple Therapie	Summe
fokal	N	6	8	6	0	1	0	0	11	32
	%	18.8%	25.0%	18.8%	0.0%	3.1%	0.0%	0.0%	34.4%	100%
multifokal	N	10	26	8	0	3	1	2	12	62
	%	16.1%	41.9%	12.9%	0.0%	4.8%	1.6%	3.2%	19.4%	100%
totaler Verschluss	N	4	8	9	1	1	0	1	5	29
	%	13.8%	27.6%	31.0%	3.4%	3.4%	0.0%	3.4%	17.2%	100%
Summe	N	20	42	23	1	5	1	3	28	123
	%	16.3%	34.1%	18.7%	0.8%	4.1%	0.8%	2.4%	22.8%	100%

Wenn das initiale Muster mit dem Restenose-Muster bei den 123 Patienten mit Hilfe einer Kreuztabelle verglichen wird, ist feststellbar, dass bei den meisten

Patienten, die initial ein fokales oder multifokales Muster hatten, das gleiche Muster bei der Restenose wieder auftritt.

Nur bei Patienten mit initial totalem Verschluss ist eine unterschiedliche Musterverteilung bei der Restenose zu beobachten. Der Chi²-Test zur folgenden Kreuztabelle ergibt einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,001$), der anhand signifikant unterschiedlicher prozentualer Anteile deutlich wird. Die visuelle Veranschaulichung erfolgt nachfolgend.

Tab. 24 Prozentuale Musterverteilung der Restenose im Zusammenhang mit dem initialen Muster

Initial-"Pattern"		Restenose-"Pattern" fokal	Restenose-"Pattern" multifokal	Restenose-"Pattern" totaler Verschluss	Summe
fokal	N	19	8	5	32
	%	59.4%	25.0%	15.6%	100%
multifokal	N	18	38	6	62
	%	29.0%	61.3%	9.7%	100%
totaler Verschluss	N	9	10	10	29
	%	31.0%	34.5%	34.5%	100%
Summe	N	46	56	21	123
	%	37.4%	45.5%	17.1%	100%

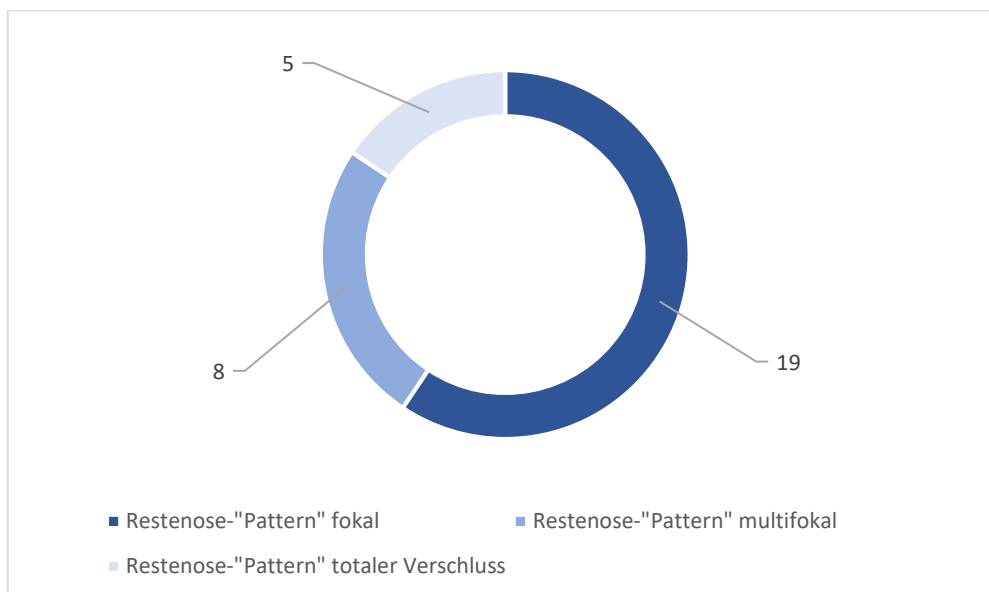


Abb. 14 Verteilung der Restenosepattern bei Patienten mit initialem fokalen Muster

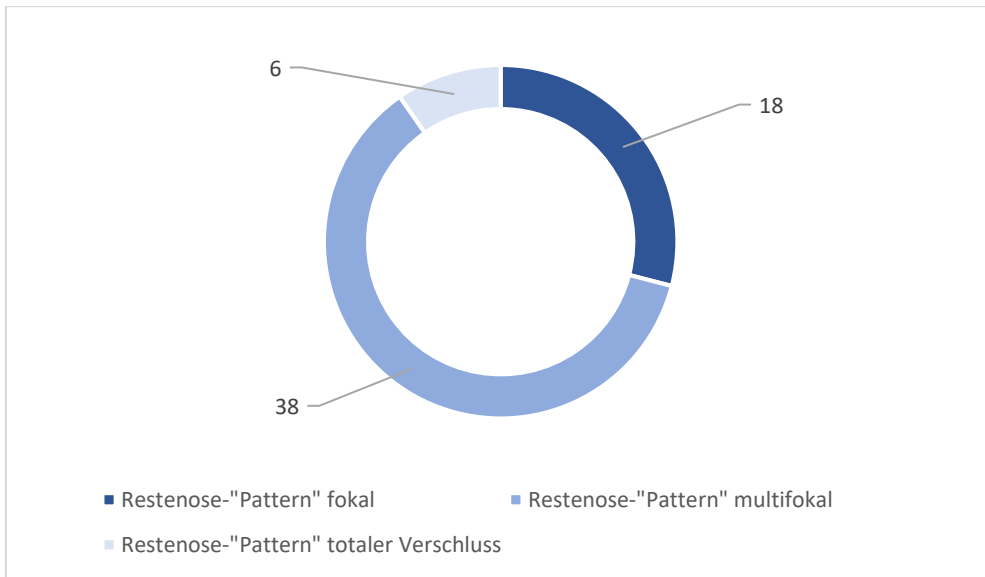


Abb. 15 Verteilung der Restenosepattern bei Patienten mit initialem multifokalen Muster

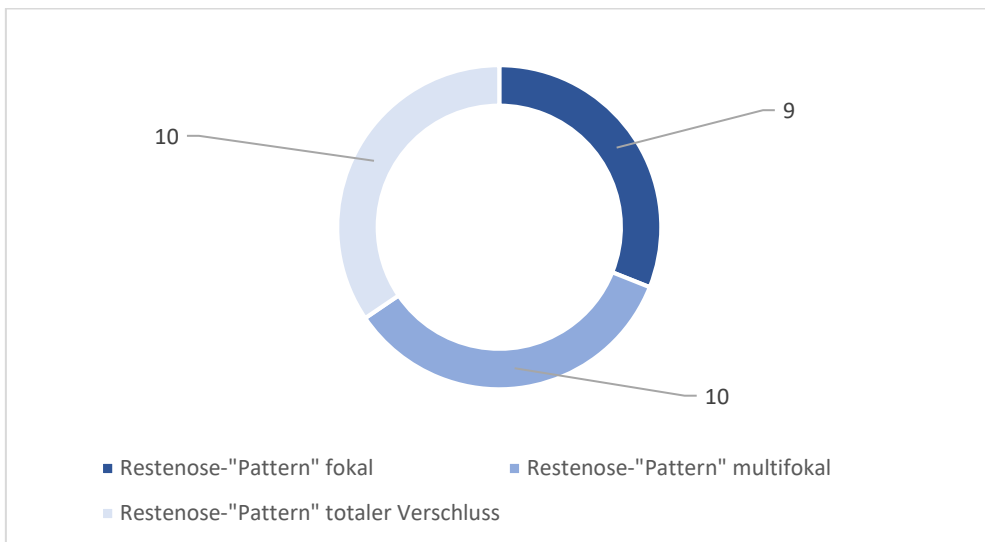


Abb. 16 Verteilung der Restenosepattern bei Patienten mit initialem totalen Verschluss

4. Diskussion

4.1 Hintergrund

Laut dem statistischen Bundesamt sterben Menschen im hohen Alter in Deutschland häufiger aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ab dem 55. Lebensjahr ist der Anstieg der Todesfälle aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen steiler und progredienter [43].

Zur häufigsten Ursache dieser Erkrankung zählt die Arteriosklerose mit den dazugehörigen allgemeinen Risikofaktoren wie zum Beispiel Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie [44-47].

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit umfasst alle stenotischen und okklusiven Veränderungen der Aorta und der die Extremitäten versorgenden Arterien. Dies geht in 90% der Fälle auf Arteriosklerose zurück [48].

Neben seiner Bedeutung als eigenständige Krankheitsentität ist die PAVK auch ein wichtiger Koinzidenzmarker, insbesondere für die koronare Herzkrankheit (KHK)[48].

Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen dem interventionellen Radiologen und dem Gefäßchirurgen ist entsprechend der Schlüssel zum Therapieerfolg [49, 50].

Neben der konservativen Therapie und der invasiven Bypass-Chirurgie spielt die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) seit Jahren zunehmend eine wichtigere Rolle bei der Therapie der PAVK [49, 51, 52]. Die langfristige Durchgängigkeit der Gefäße nach chirurgischer Behandlung ist weiterhin besser als die minimal-invasive endovaskuläre Behandlung, jedoch haben neue endovaskuläre Lösungen wie z.B. die Medikamenten-beschichteten-Ballons und neue Designs von Stents die langfristige Durchgängigkeit der Gefäße nach minimal-invasiver endovaskulärer Behandlung deutlich verbessert [53]. Ausgehend von den Beckenarterien verringert sich die Durchgängigkeitsrate nach einer endovaskulären Intervention nach distal zunehmend. Bei zunehmender Läsionslänge sowie bei multiplen Stenosierungen und

Okklusionen ist die Langzeitdurchgängigkeit nach endovaskulärer Intervention deutlich geringer im Vergleich zur Bypass-OP [53].

Im Rahmen einer symptomatischen PAVK soll, gemäß den Leitlinien, zuerst die proximale Läsion behandelt werden. Die endovaskuläre Therapie soll, bei gleicher kurz- und langfristiger Verbesserung der Symptomatik, vor der chirurgischen Therapie bevorzugt werden [50].

Um die Restenose als Hauptlimitation nach perkutaner transluminaler Angioplastie zu verringern, wurden weitere Entwicklungen, mit dem Ziel die Offenheit der Gefäße zu verbessern, indiziert.

Die Restenose beginnt nach Dilatation des Gefäßlumens mit einem Ballonkatheter und veranlasst mechanische Prozesse in der Zielläsion, die langfristig eine Lumenverengung verursachen [54]. Die elastischen Rückstellkräfte (*elastic recoil*) und der Prozess einer neointimalen Proliferation mit Aktivierung der glatten Muskelzellen (SMC) in der Gefäßwand führen zu einem Lumenverlust des Zielgefäßes (LLL) nach Intervention [55].

Der Einsatz von unbeschichteten Metallstents hat den elastischen Rückstoß deutlich verringert, jedoch blieb die neointimale Hyperplasie in Form von In-Stent-Restenose (ISR) die Hauptlimitation in Bezug auf langfristige Gefäßoffenheit nach Intervention [56, 57].

Um die neointimale Zellproliferation zu hemmen, kam die lokale Paclitaxel-Applikation durch beschichtete Ballonkatheter zum Einsatz [58].

Zahlreiche kontrollierte Studien, die die Wirkung von Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern gegenüber unbeschichteten Ballonkathetern untersucht haben, zeigten ein reduziertes Risiko hinsichtlich einer Reintervention (TLR) und einen verminderten LLL nach sechsmonatigen Verlaufskontrolle [30-33, 59-64].

Ziel dieser Arbeit ist es, die Restenose nach endovaskulären Eingriffen im femoropoplitealen Stromgebiet genauer zu untersuchen, zum Beispiel die Abhängigkeit der Therapieart in Bezug auf den langfristigen Therapieerfolg darzustellen. Besonderes Augenmerk lag auf der Fragestellung, inwieweit das initiale Muster der Zielläsion eine Voraussage bzgl. später auftretender Restenosen treffen kann, und, ob der Therapieart der initialen Läsion ein bestimmtes Restenosemuster zugeordnet werden kann.

4.2 Diskussion der Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von 123 Patienten, bei denen eine interventionelle Therapie am femoropoplitealen Stromgebiet in der RoMed-Klinik Rosenheim durchgeführt wurde. Voraussetzung war das Auftreten einer Restenose im Sinne eines Rezidivs im behandelten Segment.

Im Gegensatz zu den vorhandenen prospektiven Studien, bei denen die Ergebnisse bis zum Auftreten der ersten Restenose betrachtet werden, werden in dieser Arbeit Patienten retrospektiv mit z.T. mehreren Restenosen in einem Zeitraum bis ca. 5 Jahren nach der initialen Therapie berücksichtigt.

Ein besonderes Augenmerk bei der Auswertung der klinischen Daten und des Bildmaterials lag auf dem Muster der Zielläsion und der Restenose. Die Zielsetzung dieser Arbeit war die Herausarbeitung einer Antwort auf der Frage, ob ein bestimmtes Restenosemuster in Abhängigkeit von der Art des endovaskulären Eingriffs vorliegt.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Es galt Prädiktoren ausfindig zu machen, die die Häufigkeit der Restenose nach endovaskulären Eingriffen im femoropoplitealen Stromgebiet beeinflussen. Besonderes Augenmerk lag auf dem Restenose- „Pattern“ in Abhängigkeit von der Art des endovaskulären Eingriffs. Des Weiteren erfolgte die Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren mit Blick auf berücksichtigte Restenosepattern.

Die erfassten Risikofaktoren für PAVK, wie z.B. arterielle Hypertonie, Rauchen und Diabetes mellitus, zeigten bei der Datenanalyse keinen Zusammenhang mit dem Restenosepattern (P-wert größer als 0,05).

Die Therapie mit DCB, als häufigste Therapieart in dieser Studie (34,1 %), zeigte im Vergleich zu anderen Therapiearten besonders häufig erfolgreiche Therapieergebnisse.

Patienten mit DCB-Therapie weisen deutlich seltener eine 2. Restenose auf (P=0,004).

Patienten, die trotz DCB-Therapie eine 2. Restenose hatten, weisen, im Vergleich zu anderen Therapiearten, deutlich längere Zeiten bis zum Auftreten der 2. Restenose auf (P=0,008).

Diese Erkenntnisse wurden bereits im Rahmen zahlreicher Publikationen belegt [30, 65-68].

Die „DCB-double-dose“-Therapie stellte gemäß Analyse keinen Vorteil, im Sinne von längerer Offenheit der Targetläsion, im Vergleich zur „DCB-single-dose“-Therapie, dar (P=0,264).

Bei der Beobachtung des Restenosepattern, als Hauptmerkmal dieser Studie, wurde festgestellt, dass das „Pattern“ der initialen Stenose bei Läsionen mit fokalem und multifokalem Muster jeweils bei etwas mehr als der Hälfte der Restenosefälle gleichgeblieben ist.

Patienten, die initial ein Targetläsion mit fokalem Muster gezeigt haben, zeigten zu 59,4% das gleiche Muster bei der Restenose.

Etwas höher lag der Wert bei Patienten, die initial ein Targetläsion mit multifokalem Muster gezeigt haben. Diese Gruppe zeigte zu 61,3% der Fälle das gleiche Muster bei der Restenose.

Zu Veränderungen in den „Patterns“ kam es bei Patienten mit totalem Verschluss der initialen Zielläsion. Diese Patienten zeigten bei 31% der Fälle ein fokales Restenosepattern, und bei 34,5% der Fälle ein multifokales Restenosepattern. Bei gleichem prozentualem Anteil (34,5%) ist das „Pattern“ mit totalem Verschluss der Zielläsion in der Restenose gleichgeblieben.

Ein eindeutiger Zusammenhang der durchgeführten Therapie mit dem Restenose- „Pattern“ hat die Therapie mit Stent gezeigt. Hier war das multifokale Restenosepattern mit ca. 52% der Fälle führend.

Ein fokales Restenosepattern wurde nach Therapie mit BB oder DCB häufiger beobachtet als nach Stent-Therapie ($P=0,027$).

Bei der Datenanalyse wurden bei manchen Läsioncharakteristika interessante Beobachtungen festgestellt. Erwähnenswert sind folgende Beobachtungen:

Je länger die Targetläsion ist, desto größer die Wahrscheinlichkeit, dass ein multifokales „Pattern“ bei der Restenose auftritt ($P=0,005$).

Je kleiner die Verschlusslänge ist, desto größer die Wahrscheinlichkeit ist, dass bei der Restenose ein „Pattern“ mit totalem Verschluss auftritt ($P=0,008$).

Je größer die Verschlusslänge ist, desto wahrscheinlicher, dass ein fokales Restenosepattern vorliegt ($P=0,005$).

4.4 Konsequenz für die ärztliche Praxis

Die zunehmende Entwicklung bei der endovaskulären Intervention zur Behandlung der PAVK zeigt eine zunehmende Erfolgsrate, die durch mehrere Studien belegt wird [34].

Beim Auftreten einer Restenose – als Hauptlimitation für ein langjähriges erfolgreiches Ergebnis – ist in der Literatur kein bestimmtes Vorgehen zur Beseitigung der Restenose beschrieben.

Die Klassifizierung der Restenose „pattern“ ist ein wichtiger Schritt, um sie zu objektivieren, damit mögliche Therapiemethoden zur Beseitigung der Restenose standardisiert werden können.

Mehran et al. haben ein Klassifizierungssystem für In-Stent-Restenose (ISR) bei KHK entwickelt und haben festgestellt, dass eine längere Läsionslänge und ein kleiner Stentdurchmesser wichtige Indikatoren für ISR sind [69].

Ähnlich wie die Ergebnisse von Mehran et al. bestätigten Tosaka et al. bei einer Studie zur Beurteilung der ISR nach Stenting im femoropoplitealen Stromgebiet, dass größere Stentlängen mit höheren Rezidivraten (Restenosen) verbunden waren [70].

Armstrong et al. bestätigten nach Nutzung des Tosaka-Klassifikationssystems in ihrer Studie, dass eine lange In-Stent-Restenose eine größere Wahrscheinlichkeit für einen nachfolgenden Verschluss des behandelten Segments aufwies [71].

Angesichts der Entwicklung und Verfügbarkeit sowohl Stent-basierter als auch Nicht-Stent-basierter Behandlungsmethoden der PAVK haben Garcia et al. ein Klassifizierungssystem mit fünf Restenose „pattern“ entwickelt, das alle Behandlungsmethoden umfasst [34].

Bei der Beobachtung des Restenose „pattern“ in dieser Studie ist anzunehmen, dass - im Falle einer Restenose - das Restenose „pattern“ bei Patienten mit fokalem oder multifokalem Muster vorhersehbar ist, da sich in mehr als der Hälfte der Fälle diese Muster im Vergleich zum initialen Muster nicht ändern.

Unter Berücksichtigung zuvor genannter Beobachtungen könnten zukünftig bessere Therapiemethoden angewandt und entsprechend langfristig bessere Erfolgsraten erreicht werden.

Im Gegensatz dazu ist das Muster mit totalem Verschluss laut dieser Studie nicht vorhersehbar, hier zeigen die Daten unterschiedliche Muster im Vergleich zum initialen Muster, möglicherweise aufgrund von anderen Pathomechanismen.

Unter Beobachtung der unterschiedlichen Arten zur Therapie der Restenose, hat die Therapie mit DCB die höchste Erfolgsrate. Ca. 75% der Patienten, die eine DCB-Therapie zur Beseitigung der ersten Restenose erhalten haben, litten unter keiner weiteren Restenose. Im Vergleich lag die Erfolgsrate der anderen Therapien – insbesondere Stent und BB – bei ca. 50%.

Bei Misserfolg der initialen Therapie war die Zeit bis zum Auftreten der Restenose bei Patienten mit DCB-Therapie deutlich länger, im Mittel ca. ein Jahr zur ersten und zwei Jahre zur zweiten Restenose. Im Gegensatz dazu trat die erste Restenose bei den restlichen Therapiearten teilweise nach ca. einem halben Jahr im Mittel und die zweite Restenose teilweise sogar nach weniger als sechs Monaten im Mittel auf. Artverwandte – prospektive – Studien mit unterschiedlichem Gruppenvergleich – kommen zu einem ähnlichen Ergebnis [65, 72-76].

Vorliegende Arbeit zeigt keine signifikanten Ergebnisse dazu auf, ob eine Restenose gleich einer initialen Therapie zu behandeln ist. Jedoch weisen die Ergebnisse einen signifikanten Vorteil der DCB-Therapie gegenüber den restlichen Therapiearten in Bezug auf Erfolgsrate und langfristige Gefäßoffenheit auf.

Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nimmt mit einer alternden Bevölkerung und einer zunehmenden Prävalenz von Diabetes mellitus zu [77, 78]. Die endovaskuläre Intervention der femoropoplitealen Arterie hat sich im Vergleich zu einem chirurgischen Ansatz zur bevorzugten initialen Therapie bei lebensstilbeschränkender Claudicatio entwickelt [79].

Bestimmte komplizierte, längere Indexläsionen, die früher aufgrund von Therapielimitationen der endovaskulären Interventionstherapie ausgeschlossen waren, werden heutzutage – mit modernen endovaskulären Interventionsmethoden – in die therapierbare Patientengruppe einbezogen. Dies erhöht die Fallzahl der Patienten, die für eine endovaskuläre Interventionstherapie geeignet sind, insgesamt und damit einhergehend eine Erhöhung der Fallzahl des Therapieversagens (Restenose). Vor dem Hintergrund steigender (endovaskulär therapierbarer)

Patientenfallzahlen ist die Charakterisierung der Restenosemuster umso wichtiger, da sie dazu beitragen könnte, vorhersehbare Therapieversagen (Restenose) – durch z.B. Therapieumstellung – zu verhindern bzw. zu verzögern.

4.5 Limitation der Methoden

Der geringeren Anzahl von Patienten in dieser retrospektiven Datenauswertung (insgesamt 123 Patienten mit Restenose) ist die statistisch begrenzte Aussagekraft dieser Arbeit geschuldet. Vor allem bei der Datenauswertung der 2., 3. und 4. Restenose war die Anzahl der Patienten besonders gering. Die Anzahl der Patienten, die an einer 2. Restenose gelitten haben betrug 46, bei der 3. und 4. Restenose waren es 16 bzw. acht Patienten.

Die Studiendaten stammen ausschließlich aus der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie in RoMed Klinik Rosenheim, was auf die wissenschaftliche Aussagekraft der Studie limitierend wirkt, da die Datendiversität in multizentrischen Studien, z.B. bzgl. Patientenkohorte oder Therapievorgehen der unterschiedlichen Interventionisten, fehlte.

Das Fehlen von Angiographie-„Core Labs“ hat die objektive Bestimmung des Zielläsionsmusters bei der Auswertung des Bildmaterials deutlich erschwert. Eine genaue Abtrennung zwischen den drei erfassten Musterformen (Fokal, Multifokal und totaler Verschluss) war nicht immer gegeben und der Datenvergleich durch ein multidisziplinäres Expertengremium fand nicht statt.

Eine weitere Limitation ergab sich bei den unterschiedlichen Ballonkathetern. Die medikamentenbeschichteten Ballonkatheter der verschiedenen Hersteller setzen Paclitaxel frei, jedoch in unterschiedlicher Dosierung, was möglicherweise den Wirkungsgrad auf der Zielläsion beeinflussen kann. Diese Informationen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, da dies nicht Gegenstand dieser Dissertation ist.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation galt es, die Prüfung potentieller Zusammenhänge des Restenosepattern nach endovaskulären Eingriffen im femoropoplitealen Stromgebiet mit der Art des endovaskulären Eingriffs und der Prüfung potentieller Variablen, die das Ergebnis beeinflussen könnten, zu untersuchen

Prädiktoren ergaben sich aus anamnestischen Basisdaten der Patienten, Läsioncharakteristika und Therapiestrategien.

Bei vorliegender Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von 123 Patienten.

Berücksichtigungsvoraussetzung war das Auftreten einer Restenose nach endovaskulärem Eingriff im femoropoplitealen Stromgebiet. Das präinterventionelle und interventionelle angiografische Bildmaterial sowie das angiografische Bildmaterial der Restenosen wurden ausgewertet. Hinzu kamen anamnestische klinische Daten im Zeitraum der Untersuchungen.

Die Datenrecherche erfolgte vor Ort im RoMed Klinikum Rosenheim in der Abteilung für diagnostische und interventionelle Radiologie unter Leitung vom Chefarzt Prof. Dr. med. Gunner Tepe anhand von Patientenakten und Bildmaterial.

Da alle Patienten mindestens eine Restenose hatten (Voraussetzung zur Berücksichtigung bei dieser Studie), beziehen sich die Schlussfolgerungen bezüglich der Erfolgsrate auf das Auftreten einer 2. Restenose. Die Datenanalysen zeigen, dass Patienten, die eine Therapie mit medikamentenbeschichtetem Ballonkatheter erhalten haben, seltener eine Restenose im Vergleich zur anderen Therapiearten aufweisen ($P=0,004$). Bei Misserfolg ist die Zeit bis zum Auftreten der Restenose bei Patienten mit DCB-Therapie deutlich länger ($P=0,008$) im Vergleich zu anderen Therapiearten.

Diese Schlussfolgerungen zeigen, dass trotz wiederholter Restenose die DCB-Therapie weiterhin als die Therapie mit der höchsten Erfolgsrate ist.

Unter Beobachtung des (Re-)Stenose-„Pattern“ ergaben sich folgende Ergebnisse:

Fokales und multifokales Muster sind in den meisten Fällen bei Restenose gleichgeblieben.

Bei einem totalen Verschluss der Zielläsion hat das Restenosepattern“ ein gemischtes Bild gezeigt ($P=0,001$). Der prozentuale Anteil von Restenosen mit fokalem, multifokalem Muster oder totalem Verschluss war in etwa gleich.

Ein Zusammenhang der durchgeführten endovaskulären Therapie mit dem Restenosepattern hat die Therapie mit Stent gezeigt, hier wiesen über die Hälfte der Patienten eine Restenose mit multifokalem Muster (ca. 52%) auf.

Ein fokales Restenosepattern wurde nach Therapie mit BB oder DCB häufiger beobachtet als nach Stent-Therapie ($P=0,027$).

Die Beobachtung des Restenosepattern unter Berücksichtigung der präinterventionellen, interventionellen und postinterventionellen Daten ist ein wichtiger Schritt bei der Standardisierung und Weiterentwicklung der vielfältigen endovaskulären Therapien bei PAVK unter dem klinischen Aspekt, mit dem Ziel, das Ergebnis bei erneuter Behandlung möglichst genau zu antizipieren und mögliche, zugrundeliegende Einflussfaktoren zu identifizieren, um die Erfolgsrate zu erhöhen.

6. Quellenverzeichnis

1. Lippert, H., *Lehrbuch Anatomie: 184 Tabellen*. 2006: Elsevier, Urban&FischerVerlag.
2. Herrington, W., et al., *Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease*. *Circ Res*, 2016. **118**(4): p. 535-46.
3. Libby, P., et al., *Atherosclerosis*. *Nat Rev Dis Primers*, 2019. **5**(1): p. 56.
4. Brown, R.A., et al., *Current Understanding of Atherogenesis*. *Am J Med*, 2017. **130**(3): p. 268-282.
5. Konukoglu, D. and H. Uzun, *Endothelial Dysfunction and Hypertension*. *Adv Exp Med Biol*, 2017. **956**: p. 511-540.
6. Hanke, H., C. Lenz, and G. Finking, *The discovery of the pathophysiological aspects of atherosclerosis--a review*. *Acta Chir Belg*, 2001. **101**(4): p. 162-9.
7. Hennion, D.R. and K.A. Siano, *Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease*. *Am Fam Physician*, 2013. **88**(5): p. 306-10.
8. Diehm, C., S. Kareem, and H. Lawall, *Epidemiology of peripheral arterial disease*. *Vasa*, 2004. **33**(4): p. 183-9.
9. Duval, S., et al., *An evidence-based score to detect prevalent peripheral artery disease (PAD)*. *Vasc Med*, 2012. **17**(5): p. 342-51.
10. Ferreira, A.C. and F.Y. Macedo, *A review of simple, non-invasive means of assessing peripheral arterial disease and implications for medical management*. *Ann Med*, 2010. **42**(2): p. 139-50.
11. Kiernan, T.J., et al., *Comprehensive evaluation and medical management of infrainguinal peripheral artery disease: "when to treat, when not to treat"*. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2010. **13**(1): p. 2-10.
12. Levin, S.R., N. Arinze, and J.J. Siracuse, *Lower extremity critical limb ischemia: A review of clinical features and management*. *Trends Cardiovasc Med*, 2020. **30**(3): p. 125-130.
13. Gruntzig, A., *Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis*. *Lancet*, 1978. **1**(8058): p. 263.
14. Alfke, H., R.H. Böger, and S.M. Bode-Böger, *[Restenosis after percutaneous transluminal angioplasty: I. Etiology and clinical significance]*. *Vasa*, 1996. **25**(1): p. 13-20.
15. Bauriedel, G., et al., *[Mechanisms of re-stenosis after angioplasty]*. *Z Kardiol*, 1994. **83 Suppl 4**: p. 31-41.
16. Tepe, G., et al., *Drug-Eluting Balloon Therapy for Femoropopliteal Occlusive Disease: Predictors of Outcome With a Special Emphasis on Calcium*. *J Endovasc Ther*, 2015. **22**(5): p. 727-33.
17. Haudenschild, C.C., *Pathobiology of restenosis after angioplasty*. *Am J Med*, 1993. **94**(4a): p. 40s-44s.
18. Spiliopoulos, S., et al., *Novel balloon technologies to minimize dissection of peripheral angioplasty*. *Expert Rev Med Devices*, 2019. **16**(7): p. 581-588.
19. Hehrlein, C., et al., *The role of elastic recoil after balloon angioplasty of rabbit arteries and its prevention by stent implantation*. *Eur Heart J*, 1994. **15**(2): p. 277-80.
20. Loh, J.P., I.M. Barbash, and R. Waksman, *The current status of drug-coated balloons in percutaneous coronary and peripheral interventions*. *EuroIntervention*, 2013. **9**(8): p. 979-88.
21. Schillinger, M., et al., *Inflammatory response to stent implantation: differences in femoropopliteal, iliac, and carotid arteries*. *Radiology*, 2002. **224**(2): p. 529-35.
22. Omeh, D.J. and E. Shlofmitz, *Restenosis*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

23. García-García, H.M., et al., *Drug-eluting stents*. Arch Cardiol Mex, 2006. **76**(3): p. 297-319.
24. Herdeg, C., et al., *Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(7): p. 1969-76.
25. Herdeg, C., et al., *[Paclitaxel: a chemotherapeutic agent for prevention of restenosis? Experimental studies in vitro and in vivo]*. Z Kardiol, 2000. **89**(5): p. 390-7.
26. Dake, M.D., et al., *Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results*. Circ Cardiovasc Interv, 2011. **4**(5): p. 495-504.
27. Duda, S.H., et al., *Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial*. J Endovasc Ther, 2006. **13**(6): p. 701-10.
28. Blessing, E., *[Update peripheral arterial occlusive disease]*. Herz, 2015. **40**(7): p. 1013-22; quiz 1023-4.
29. Brodmann, M., *Prime time for drug eluting balloons in SFA interventions?* J Cardiovasc Surg (Torino), 2014. **55**(4): p. 461-4.
30. Tepe, G., et al., *Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial*. Circulation, 2015. **131**(5): p. 495-502.
31. Tepe, G., et al., *Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg*. N Engl J Med, 2008. **358**(7): p. 689-99.
32. Werk, M., et al., *Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial*. Circ Cardiovasc Interv, 2012. **5**(6): p. 831-40.
33. Werk, M., et al., *Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial*. Circulation, 2008. **118**(13): p. 1358-65.
34. Garcia, L.A., et al., *Angiographic classification of patterns of restenosis following femoropopliteal artery intervention: A proposed scoring system*. Catheter Cardiovasc Interv, 2017. **90**(4): p. 639-646.
35. Nikol, S., T.Y. Huehns, and B. Höfling, *Molecular biology and post-angioplasty restenosis*. Atherosclerosis, 1996. **123**(1-2): p. 17-31.
36. Schwartz, R.S., *Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplasia, and/or remodeling*. Am J Cardiol, 1998. **81**(7a): p. 14e-17e.
37. Hardman, R.L., et al., *Overview of classification systems in peripheral artery disease*. Semin Intervent Radiol, 2014. **31**(4): p. 378-88.
38. Rocha-Singh, K.J., T. Zeller, and M.R. Jaff, *Peripheral arterial calcification: prevalence, mechanism, detection, and clinical implications*. Catheter Cardiovasc Interv, 2014. **83**(6): p. E212-20.
39. Fahrmeir, L., et al., *Statistik: Der weg zur datenanalyse*. 2016: Springer-Verlag.
40. Kosfeld, R., H.F. Eckey, and M. Türck, *Deskriptive Statistik: Grundlagen-Methoden-Beispiele-Aufgaben*. 2016: Springer-Verlag.
41. Kosfeld, R., H.-F. Eckey, and M. Türck, *Nichtparametrische Tests*, in *Wahrscheinlichkeitsrechnung und Induktive Statistik*. 2019, Springer. p. 333-351.
42. Eckey, H.-F. and M. Türck, *Statistische Signifikanz (p-Wert)*. WiSt-Wirtschaftswissenschaftliches Studium, 2006. **35**(7): p. 415-418.
43. Bundesamt, S., *Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen 2015*. 2017.

44. Diehm, N., et al., *Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006. **31**(1): p. 59-63.
45. Fowkes, F.G., et al., *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, 1992. **135**(4): p. 331-40.
46. Hayden, M.R., et al., *Vascular ossification-calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis-calcific uremic arteriolopathy: the emerging role of sodium thiosulfate*. Cardiovasc Diabetol, 2005. **4**: p. 4.
47. Tendera, M., et al., *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, 2011. **32**(22): p. 2851-906.
48. Wilde, C.J., et al., *[How to recognize POAD? The diagnosis of peripheral occlusive arterial disease in the physician's office]*. MMW Fortschr Med, 2005. **147**(18): p. 25-8.
49. Kersting, J., et al., *Guideline-Oriented Therapy of Lower Extremity Peripheral Artery Disease (PAD) - Current Data and Perspectives*. Rofo, 2019. **191**(4): p. 311-322.
50. Lawall, H., P. Huppert, and G. Rumenapf, *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit*. Deutsche Gesellschaft fur Angiologie und Deutsche Gesellschaft fur Gefamedizin, 2015. **30**.
51. Katsanos, K., et al., *Standards of practice for superficial femoral and popliteal artery angioplasty and stenting*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014. **37**(3): p. 592-603.
52. Schillinger, M. and E. Minar, *Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques*. Circulation, 2012. **126**(20): p. 2433-40.
53. Aboyans, V., et al., *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). Eur Heart J, 2018. **39**(9): p. 763-816.
54. Califf, R.M., et al., *Restenosis after coronary angioplasty: an overview*. J Am Coll Cardiol, 1991. **17**(6 Suppl B): p. 2b-13b.
55. Weintraub, W.S., *The pathophysiology and burden of restenosis*. Am J Cardiol, 2007. **100**(5a): p. 3k-9k.
56. Betala, J.V., E.M. Langan lii, and M. LaBerge, *Drug-coated percutaneous balloon catheters*. Crit Rev Biomed Eng, 2014. **42**(3-4): p. 193-212.
57. De Labriolle, A., et al., *Paclitaxel-eluting balloon: from bench to bed*. Catheter Cardiovasc Interv, 2009. **73**(5): p. 643-52.
58. Bague, N., et al., *The role for DCBs in the treatment of ISR*. J Cardiovasc Surg (Torino), 2016. **57**(4): p. 578-85.
59. Cassese, S., et al., *Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty reduces target lesion revascularization in patients with femoropopliteal arterial disease: a meta-analysis of randomized trials*. Circ Cardiovasc Interv, 2012. **5**(4): p. 582-9.
60. Fanelli, F., et al., *Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial*. J Endovasc Ther, 2012. **19**(5): p. 571-80.
61. Fanelli, F., et al., *The "DEBELLUM"--lower limb multilevel treatment with drug eluting balloon--randomized trial: 1-year results*. J Cardiovasc Surg (Torino), 2014. **55**(2): p. 207-16.

62. Minar, E. and M. Schillinger, *Innovative technologies for SFA occlusions: drug coated balloons in SFA lesions*. J Cardiovasc Surg (Torino), 2012. **53**(4): p. 481-6.
63. Scheinert, D., et al., *Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX P-I randomized trial*. J Endovasc Ther, 2015. **22**(1): p. 14-21.
64. Schmidt, A., et al., *First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(11): p. 1105-9.
65. Schroeder, H., et al., *Low-Dose Paclitaxel-Coated Versus Uncoated Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: One-Year Results of the ILLUMENATE European Randomized Clinical Trial (Randomized Trial of a Novel Paclitaxel-Coated Percutaneous Angioplasty Balloon)*. Circulation, 2017. **135**(23): p. 2227-2236.
66. Laird, J.R., et al., *Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(21): p. 2329-2338.
67. Schneider, P.A., et al., *Treatment Effect of Drug-Coated Balloons Is Durable to 3 Years in the Femoropopliteal Arteries: Long-Term Results of the IN.PACT SFA Randomized Trial*. Circ Cardiovasc Interv, 2018. **11**(1): p. e005891.
68. Chen, X., et al., *Drug-delivering endovascular treatment versus angioplasty in artery occlusion diseases: a systematic review and meta-analysis*. Curr Med Res Opin, 2018. **34**(1): p. 95-105.
69. Mehran, R., et al., *Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome*. Circulation, 1999. **100**(18): p. 1872-8.
70. Tosaka, A., et al., *Classification and clinical impact of restenosis after femoropopliteal stenting*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(1): p. 16-23.
71. Armstrong, E.J., et al., *Angiographic characteristics of femoropopliteal in-stent restenosis: association with long-term outcomes after endovascular intervention*. Catheter Cardiovasc Interv, 2013. **82**(7): p. 1168-74.
72. Krishnan, P., et al., *Stellarex Drug-Coated Balloon for Treatment of Femoropopliteal Disease: Twelve-Month Outcomes From the Randomized ILLUMENATE Pivotal and Pharmacokinetic Studies*. Circulation, 2017. **136**(12): p. 1102-1113.
73. Mehrotra, S., G. Paramasivam, and S. Mishra, *Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease*. Curr Cardiol Rep, 2017. **19**(2): p. 10.
74. Du, X., et al., *Comparison between paclitaxel-coated balloon and standard uncoated balloon in the treatment of femoropopliteal long lesions in diabetics*. Medicine (Baltimore), 2019. **98**(13): p. e14840.
75. Lee, Y.J., et al., *Drug Eluting Stent vs. Drug Coated Balloon for Native Femoropopliteal Artery Disease: A Two Centre Experience*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2021. **61**(2): p. 287-295.
76. Rittger, H., et al., *Long-Term Outcomes After Treatment With a Paclitaxel-Coated Balloon Versus Balloon Angioplasty: Insights From the PEPCAD-DES Study (Treatment of Drug-eluting Stent [DES] In-Stent Restenosis With SeQuent Please Paclitaxel-Coated Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [PTCA] Catheter)*. JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(13): p. 1695-700.
77. Dua, A. and C.J. Lee, *Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia*. Tech Vasc Interv Radiol, 2016. **19**(2): p. 91-5.
78. Criqui, M.H. and V. Aboyans, *Epidemiology of peripheral artery disease*. Circ Res, 2015. **116**(9): p. 1509-26.
79. Conrad, M.F., et al., *Intermediate results of percutaneous endovascular therapy of femoropopliteal occlusive disease: a contemporary series*. J Vasc Surg, 2006. **44**(4): p. 762-9.

80. <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2816579>, 02.04.2022, 14:00 Uhr CET
81. <https://www.cardio-guide.com/anatomie/blutgefuesse/>, 17.08.2022, 21:00 Uhr CET

7. Erklärung zum Eigenanteil

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Restenose nach endovaskulärer Therapie im femoropoplitealen Stromgebiet – Häufigkeit und Restenosepattern in Abhängigkeit von der Art des endovaskulären Eingriffs

selbstständig und ohne unzulässige fremde Unterstützung verfasst und angefertigt habe.

Jedes verwendete Hilfsmittel und alle sonstigen Hilfen habe ich schriftlich angegeben.

Jede Textstelle, die ich wörtlich oder dem Sinne nach aus anderen Veröffentlichungen entnommen habe, wurde kenntlich gemacht. Durch Verwendung verschiedener Quellen konnte eine Vermischung aus unterschiedlichen Zitaten nicht immer vermieden werden.

Soweit es mir möglich war, habe ich diese Stellen gekennzeichnet. Diese Arbeit erhebt nicht den Anspruch, die vollständige Komplexität des Themas sowie die bis zu deren Veröffentlichung hinzukommenden neuen Erkenntnisse aus der Wissenschaft abzubilden. Falls sich jemand falsch oder in zu geringem Umfang zitiert findet, so bitte ich höflich um Benachrichtigung.

Ich versichere hiermit, dass diese Arbeit in der vorliegenden Fassung noch nicht an der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen oder einer anderen in- bzw. ausländischen Hochschule zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht worden ist.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank an die Personen richten die in unterschiedlichster Weise ihren Beitrag zur Fertigstellung meiner Promotionsschrift geleistet haben.

Mein Dank gilt zunächst Herrn Professor Gunnar Tepe, nicht nur für die freundliche Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas, sondern auch für die Möglichkeit, mich intensiv in das große Fachgebiet der interventionellen Radiologie einzuarbeiten. Herzlichen Dank für Anregungen, Austausch und Motivation.

Herzlich bedanken möchte ich mich ebenfalls für die Betreuung durch Privatdozent Dr. med. Volker Steger von der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, allen voran meinen Eltern. Ihr habt mich motiviert und unterstützt und zum Durchhalten bewegt.

*„Es ist nicht genug zu wissen, man muß es auch anwenden;
es ist nicht genug zu wollen, man muß es auch tun.“*

Johann Wolfgang von Goethe