

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

**Medikamentenbeschichtete Devices
in der Behandlung der peripheren
arteriellen Verschlusskrankheit //
Drug-coated devices in Treatment of
Peripheral arterial disease**

Müller M, Schlager O

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2020;

17 (1), 14-20

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*
*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD Dezember 2024

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102), Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guaragalactomanan (E412), Hyppromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur: Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
PHARMA

Medikamentenbeschichtete Devices in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

M. Müller, O. Schlager

Kurzfassung: Die Entwicklung medikamentenbeschichteter Stents und Ballone, welche die neo-intimale Proliferation hemmen, hat in den vergangenen Jahren zu verbesserten Offenheitsraten nach kathetergestützter Revaskularisation beigetragen. Drug-eluting Stents stellen hierbei die erste Implementierung dieser Technologie im Bereich der femoropoplitealen Strombahn dar. Drug-coated Balloons ermöglichen eine antiproliferative Wirkung ohne primäre Stentimplantation. Nichtsdestoweniger ist die Verwendung medikamentenbeschichteter Devices im vergangenen Jahr zunehmend in Diskussion geraten. Laufende Studien werden

den therapeutischen Stellenwert medikamentenbeschichteter Stents und Ballone bei der Behandlung der PAVK weiter klären.

Schlüsselwörter: PAVK, Drug-coated Balloon, Drug-eluting Stent, Paclitaxel

Abstract: Drug-coated devices in Treatment of Peripheral arterial disease. The development of drug coated stents and balloons, which impede neo-intimal proliferation, contributed to the recent improvements in patency after endovascular revascularization. Drug-eluting stents

represent the first implementation of this technology in the femoropopliteal segment. Drug-coated balloons enable antiproliferative effects without primary stent implantation. Nevertheless, the use of drug eluting devices has come in discussion over the last year. Ongoing studies will help to further clarify the therapeutic value of drug-coated devices for treatment of PAD. *Z Gefäßmed* 2020; 17 (1): 14–20.

Key words: Peripheral arterial disease, drug-eluting balloon, drug eluting stent, Paclitaxel

■ Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) betrifft mehr als 5 % der Gesamtbevölkerung zwischen dem 45. und 49. Lebensjahr [1]. Ab einem Alter von 65 steigt die Prävalenz der PAVK auf über 10 % und beträgt ab dem 85. Lebensjahr mehr als 18 % [1]. Anhand epidemiologischer Daten stieg die Prävalenz der PAVK zuletzt weiter an [1]. In den vergangenen Jahren haben eine Reihe von Weiterentwicklungen der endovaskulären Behandlung zu Fortschritten in den Offenheitsraten nach kathetergestützter Revaskularisation geführt. Einen entscheidenden Beitrag hat hier die Entwicklung medikamentenbeschichteter Stents und Ballone geleistet.

■ Antiproliferative Technologien

Die neo-intimale Proliferation nach perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) arterieller Läsionen ist ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung von Restenosen nach konventioneller Ballondilatation („plain old balloon angioplasty“, POBA) [2]. Nach initialen Versuchen mittels Röntgenstrahlung, kabelgebundener Brachytherapie mit niedrigerenergetischer Strahlung, radioaktiver Stents oder Ballone gefüllt mit Lösungen β -Strahlung-emittierender Isotopen, sowie systemischer antiinflammatorischer und immunsuppressiver Agentien, die Restenose-Raten zu senken, führte schließlich die lokale Applikation und langsame Freisetzung ausgewählter niedrigdosierter antiinflammatorischer und antineoplastischer Wirkstoffe aus Koronarstents zum gewünschten Erfolg [3].

Drug-eluting Stents (DES) stellten die erste Implementierung antiproliferativer Technologien in der femoropoplitealen Strombahn dar. Initial konnte für Sirolimus-eluting Stents kein Vorteil

gegenüber Bare-metal Stents (BMS) demonstriert werden. Mittlerweile liegen jedoch die 5-Jahres-Ergebnisse bezüglich Polymer-freiem Paclitaxel-eluting Stent (Zilver PTX) vor, welcher in der femoropoplitealen Strombahn gegenüber BMS mit signifikant höheren Offenheitsraten assoziiert ist [4]. Der Eluvia-Stent, ein Fluorocopolymer-polymerbeschichteter Paclitaxel-eluting Stent, welcher durch seine Eigenschaften eine prolongierte Paclitaxel-Freisetzung ermöglicht, zeigte in einer nicht-randomisierten Studie vielversprechende Resultate [5] und demonstrierte gegenüber dem Zilver-PTX-DES nach 12 Monaten signifikant bessere Ergebnisse bezüglich Offenheitsrate und Sicherheit bei der Behandlung femoropoplitealer Läsionen [6].

Der Umstand, dass die femoropopliteale Achse zahlreichen externen (Flexion, Longitudinal- und Lateralkompression, Torsion) und internen Kräften (Scherkräfte) ausgesetzt ist, welche möglicherweise zu den vergleichsweise hohen Restenoseraten nach femoropoplitealem Stenting beitragen [7, 8], führte zu dem Credo, so wenig Material wie möglich zurückzulassen und bedingte die Entwicklung alternativer, Stent-freier Behandlungsmöglichkeiten, welche die Offenheitsraten gegenüber POBA steigern sollen. Sogenannte Drug-coated Balloons (DCB) ermöglichen die pharmakologischen Vorteile der DES ohne primäre Stent-Implantation. Während bei DES das aktive Pharmakon oft mit einem Polymer kombiniert wird, welches dessen Freisetzung über einen Zeitraum von Wochen reguliert, muss das aktive Pharmakon des DCB in einer lipophilen Formulierung vorliegen, um einerseits eine frühzeitige Freisetzung während des Trackings zu verhindern und andererseits den Übertritt des Pharmakons in die Gefäßwand innerhalb weniger Minuten zu ermöglichen. Hierbei kann die Formulierung, abhängig vom Produkt, entweder auf den gefalteten oder auf den dilatierten Ballon aufgetragen werden [2].

Paclitaxel, ein Taxan das ursprünglich aus der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert wurde, arretiert den Zellzyklus in der G2/M-Phase und inhibiert so die Zellproliferation [2, 9, 10]. In den derzeit erhältlichen DCBs ist Paclitaxel in Dosierungen zwischen 2,0 und 3,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ enthalten und besitzt, verglichen mit anderen erprobten Agentien, nach Übertritt in die Gefäß-

Eingelangt am 22. August 2019, angenommen am 23. August 2019, Pre-Publishing online am 16. Oktober 2019

Aus der Klinischen Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoz.-Prof. PD. Dr. Oliver Schlager, Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien; E-Mail: oliver.schlager@meduniwien.ac.at

wand eine hohe Stabilität und antiproliferative Wirksamkeit bei vergleichsweise geringer Dosierung [3]. Eine adäquate Medikamentenbeschichtung des DCB ist essentiell, um den Transfer des Pharmakons in die Gefäßwand zu garantieren, zumal Studien zeigen, dass lediglich 20 % des Pharmakons übertreten, während die restlichen 80 % während der Insertion des Katheters durch die Schleuse, des Transits zum Zielgefäß und der anschließenden Ballon-Dilatation ausgewaschen werden [2]. Ursprüngliche Versuche einer Tauchbeschichtung gefalteter Ballons führten einerseits zu einer inhomogenen Verteilung des Pharmakons über die Ballonoberfläche und andererseits zu variierenden Konzentrationen des Wirkstoffs auf dem gefertigten Ballon [3]. Der Beschichtungs-Prozess wurde schließlich durch den Einsatz von Mikrospritzen, deren definierte Pharmakon-Dosis auf den Ballon in entfaltetem Zustand aufgetragen wurde, optimiert [3]. Hierdurch wurde eine homogene Verteilung des Pharmakons über den Ballon sichergestellt [3]. Ob das Pharmakon während der Herstellung des DCB auf einen dilatierten oder abgelassenen Ballon aufgetragen wird, könnte die Verfügbarkeit der Substanz in der Gefäßwand beeinflussen [2]. Während höhere Wirkstoff-Dosen das Outcome nicht zu beeinflussen scheinen, führt eine homogene Beschichtung des Ballons in entfaltetem Zustand zu den besten Langzeitergebnissen [2].

Neben dem Herstellungsprozess beeinflussen auch prozedurale Faktoren während des Kathetereingriffs den klinischen Erfolg. So ist es wichtig, dass arterielle Stenosen über deren gesamte Länge mittels eines oder mehrerer DCBs behandelt werden, wobei darauf zu achten ist, die DCBs überlappend anzuwenden [11], um die Entstehung sogenannter „skip lesions“, also nichtbehandelter Segmente, zu vermeiden, welche vulnerable Stellen für die Entstehung von Restenosen darstellen. Da DCBs hauptsächlich dem Transfer des antiproliferativ wirkenden Pharmakons in die Gefäßwand dienen, ist darüber hinaus eine adäquate Präparation der arteriellen Läsion mittels POBA essentiell.

Bezüglich des Sicherheitsprofils von Paclitaxel-beschichteten Ballons ergaben Untersuchungen des Lutonix-DCB im Tiermodell auch bei vierfach erhöhter Dosierung ($8 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ Oberflächendosis) keinen histologischen Nachweis einer systemischen Toxizität, behandlungsbezogener Endorganschäden oder einer peripheren Ischämie bzw. Embolie [9].

■ Drug-eluting Devices in der femoropoplitealen Strombahn

Drug-coated-Ballon-Angioplastie versus Plain-Ballon-Angioplastie

Im femoropoplitealen Segment demonstrierten mehrere RCTs die Überlegenheit von DCBs gegenüber POBA. Die THUNDER-Studie lieferte als erstes RCT 5-Jahres-Daten und ergab für den DCB-Arm gegenüber POBA einen signifikant niedrigeren „late lumen loss“ (LLL) sowie niedrigere Raten einer neuerlichen Revaskularisierung der Zielläsion („target lesion revascularization“, TLR), obgleich die 5-Jahres-Auswertung auf einer vergleichbar kleinen Fallzahl beruhte, die Resultate der Bildgebungen nicht von einem unabhängigen „core laboratory“ bestätigt wurden und manche der Studienteilnehmer lediglich telefonisch interviewt wurden [12, 13].

Etwa zur Zeit der Midterm-Resultate der THUNDER-Studie lieferte die FemPac-Studie konkordante Resultate zum Einsatz des Paccocath-Ballons in femoropoplitealen Läsionen [14]. Beide Studien wiesen ein ähnliches Design auf und waren ungefähr zur gleichen Zeit gestartet worden. Aufbauend auf diesen Ergebnissen untersuchte die randomisierte kontrollierte PACIFIER-Studie den Einfluss des IN.PACT pacific Paclitaxel-eluting Ballons, verglichen mit dem nichtbeschichteten Pacific extreme-Ballon, auf LLL nach 6 Monaten [15]. Sowohl LLL als auch der sekundäre Endpunkt „binäre Restenose“ waren in der DCB-Gruppe signifikant niedriger. Es erfolgte jedoch in beiden Studienarmen aufgrund signifikanter Residualstenosen oder flusslimitierender Dissektionen in vielen Fällen ein Bail-out-Stenting (20,5 % in der DCB-Gruppe; 43 % in der POBA-Gruppe) [15]. Die LEVANT-I-Studie verglich den Lutonix DCB, beschichtet mit $2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ Paclitaxel in einer Formulierung mit Polysorbat und Sorbitol, mit POBA bei der Behandlung femoropoplitealer Läsionen. Im Unterschied zu früheren Studien (THUNDER, FemPac) waren die behandelten Läsionen länger und die Paclitaxel-Dosierung geringer als bei DCBs der ersten Generation. Verglichen mit POBA war der Lutonix-DCB mit einem signifikant niedrigerem LLL sowie niedrigeren Raten an binärer Restenose assoziiert [16].

Mit durchschnittlich $8,94 \pm 4,89$ cm in der DCB-Gruppe und $8,81 \pm 5,12$ cm Läsionslänge in der POBA-Gruppe demonstrierte die IN.PACT SFA-Studie, ein großes multizentrisches RCT mit 331 Patienten, die Überlegenheit der DCB-PTA in der Behandlung vergleichsweise langer femoropoplitealer Stenosen [17]. Die primäre Offenheitsrate war 12 Monate nach Behandlung mittels IN.PACT Admiral DCB signifikant höher als in der POBA-Gruppe. Die BIOLUX PI-Studie untersuchte mit dem Paseo-18 Lux DCB eine Paclitaxel-Formulierung mit Butyryl-tri-hexyl-Citrat als inertem Bindemittel, welche sich zuvor bei der Behandlung der koronaren Herzkrankheit als effektiv erwiesen hatte, und nun im femoropoplitealen Segment mit geringerem LLL sowie niedrigeren Raten an binärer Restenose als der unbeschichtete Paseo-18-Ballon assoziiert war [18]. Der Paseo-18 Lux DCB kann bis zu einer Ballongröße von 4 mm über eine 4-French-Schleuse eingebracht werden. Das mit 54 Zentren bisher größte RCT, das DCB mit POBA im femoropoplitealen Bereich verglich, die LEVANT-II-Studie, randomisierte 476 Patienten mit PAVK im Rutherford-Stadium II–IV 2:1 zur PTA mittels Lutonix-DCB vs. POBA. Die primäre Offenheitsrate war in der DCB-Gruppe signifikant höher [19].

Das europäische ILLUMINATE RCT sowie die US-amerikanische ILLUMINATE-Pivotal-Studie zeigten die Überlegenheit des Stellarex DCB gegenüber POBA in der Behandlung femoropoplitealer Läsionen [20, 21]. Der Stellarex DCB wird in entfaltetem und partiell inflatiertem Zustand mit einer Formulierung aus niedrigdosiertem Paclitaxel ($2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ Oberflächendosis) und Polyethylenglykol beschichtet. Polyethylenglykol, ein Polymer, das die Resistenz des Ballons gegenüber Flexion und Dehnung steigert, weist eine hohe Affinität gegenüber Hydroxylapatit auf, das in kalzifizierten Läsionen vorkommt. Hiermit lässt sich eventuell die Effektivität des Stellarex DCB in kalzifizierten Läsionen erklären, die in den genannten Studien festgestellt wurde [20, 21].

Die chinesische AcoArt-I-Studie verglich den Acotec Orchid DCB, beschichtet mit $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ Paclitaxel und Magnesiumstearat als Trägersubstanz, mit POBA bei der Behandlung femoropoplitealer Läsionen mit einer mittleren Läsionslänge von 15 cm [22]. Der Acotec Orchid DCB war gegenüber POBA mit geringerem LLL und niedrigeren Restenose- sowie TLR-Raten assoziiert und verbesserte das klinische Outcome [22]. Die CONSEQUENT-Studie randomisierte Patienten mit langen (mittlere Länge $13,2 \pm 10,4$ cm) und komplexen („target lesion total occlusions“ bzw. Verschlüsse bei 26 % der Patienten) femoropoplitealen Läsionen zur Therapie mittels SeQuent DCB ($3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ Paclitaxel Oberflächendosis in einer Matrix mit Resveratrol) oder POBA [23]. Nach 6 Monaten waren LLL und nach 12 Monaten die TLR-Raten in der DCB-Gruppe gegenüber POBA signifikant niedriger, jedoch stellen die relativ hohen Raten an fehlenden klinischen und angiographischen Follow-up-Daten eine Limitation der CONSEQUENT-Studie dar.

In der RANGER-SFA-Studie reduzierte der Ranger DCB die Restenoseraten nach femoropoplitealer PTA gegenüber POBA. Die TransPax-Beschichtung des Ranger DCB enthält als Bindemittel ein Citrat, welches die Paclitaxel-Mikrokristalle hinsichtlich Substanztransfer in die Gefäßwand und Konstanz der Wirkspiegel optimiert [24, 25]. Mit 21 % wies die RANGER-SFA-Studie relativ hohe Raten an Bail-out-Stenting auf. Das EffPac-Trial untersuchte den Einfluss des Luminor DCB, eines ultraschall-kontrolliert mit einheitlichen Paclitaxel-Nanotropfen beschichteten Ballons, gegenüber POBA auf Restenoseraten im femoropoplitealen Stromgebiet. Aufgrund seines Herstellungsverfahrens minimiert der Luminor DCB den Substanzverlust während der Katheternavigation und fördert den Transit in die Gefäßwand [26]. Der Luminor DCB wies hierdurch erhöhte Offenheitsraten und reduzierte Raten an TLR gegenüber POBA auf.

Bereits im Jahr 2012 urteilte eine Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Outcome-Studien, welche DCB mit POBA in femoropoplitealen Läsionen verglichen, dass DCBs einen effektiveren antirestenotischen Effekt besitzen als POBA und keine Hinweise auf Unterschiede im Sicherheitsprofil existieren [27]. Ein systematisches Cochrane-Review aus dem Jahr 2016, welches die damals verfügbaren RCTs, die DCB mit POBA im femoropoplitealen Bereich verglichen, inkludierte, ergab für die Therapie mittels DCB nach 6 Monaten bessere Ergebnisse bezüglich LLL, TLR und binärer Restenose, sowie nach 12 Monaten bessere Ergebnisse bezüglich LLL und TLR [28].

Drug-coated-Ballon-Angioplastie versus Bare-Nitinolstent

Eine 2013 erschienene Meta-Analyse verglich DCB und „Bare“-Nitinolstent (BNS) mit POBA bei der Behandlung femoropoplitealer Läsionen [29]. Sowohl der DCB- als auch der BNS-Arm waren POBA bezüglich der Endpunkte TLR und Restenose überlegen, ohne hingegen einen Einfluss auf Mortalität oder Amputation zu nehmen. Im indirekten Vergleich zwischen DCB und BNS fanden sich keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der genannten Endpunkte [29]. Eine 2016 erschienene, nicht-randomisierte, Single-center-, Propensity-score-matched-Analyse bestätigte die Vergleichbarkeit der Resultate einer Therapie femoropoplitealer Läsio-

nen mittels BNS oder DCB bezüglich Offenheitsraten nach 3 Jahren [30]. In dieser Analyse zeigte allerdings die Therapie mittels verwobenem Nitinolstent (Supera) die beste Offenheitsrate [30].

Drug-coated-Ballon-Angioplastie versus Drug-eluting Stent-Angioplastie

Eine retrospektive Studie beschäftigte sich mit dem Vergleich von DES und DCB in der Therapie femoropoplitealer Läsionen >10 cm Länge [31]. Beide Therapiemethoden lieferten vergleichbar gute Resultate bezüglich der Endpunkte binäre Restenose und TLR. Die Ergebnisse des ersten prospektiven RCTs, welches DES mit DCB in der femoropoplitealen Strombahn vergleicht, des REAL-PTX-Trials, wurden bisher noch nicht publiziert, jedoch weist eine erste Präsentation der Studiendaten darauf hin, dass nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen existiert [32].

Drug-coated-Ballon-Angioplastie versus Plain-Ballon-Angioplastie in der Behandlung femoropoplitealer In-Stent-Restenosen

Die DEBATE-ISR-Studie beschäftigte sich mit der Therapie femoropoplitealer In-Stent-Restenosen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und verglich zu diesem Zweck in nicht-randomisiertem Design Patienten nach Intervention mittels DCB und historische Daten zur Intervention femoropoplitealer In-Stent-Restenosen mittels POBA [33]. Nach 12 Monaten fanden sich in der DCB-Gruppe niedrigere Rezidiv- und TLR-Raten – ein Unterschied, der sich jedoch nach dem Vergleich der 3-Jahres-Daten nivellierte [34]. Das FAIR-Trial verglich schließlich als erstes RCT DCB mit POBA in femoropoplitealen In-Stent-Restenosen und ergab nach 12 Monaten im DCB-Arm (IN.PACT Admiral) signifikant bessere Offenheits- und geringere TLR-Raten als für POBA [35]. Auch die PACUBA-I-Studie demonstrierte nach 12 Monaten bessere Offenheitsraten nach Behandlung mit dem Freeway DCB ($3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ Oberflächendosis Paclitaxel) als nach POBA bei Patienten mit femoropoplitealer In-Stent-Restenose [36].

Die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten ISAR-PEBIS-Studie, die den IN.PACT Admiral DCB mit POBA in der Behandlung femoropoplitealer In-Stent-Restenosen verglich, zeigte entgegen den Ergebnissen der DEBATE-ISR-Studie auch noch nach längerer Follow-up-Dauer (24 Monate) geringere TLR-Raten in der DCB-Gruppe als in der POBA-Gruppe [37, 38].

Drug-coated-Ballon-Angioplastie mit Stent-Angioplastie versus Plain-Ballon-Angioplastie mit Stent-Angioplastie

Das DEBATE-SFA RCT randomisierte 104 Patienten mit femoropoplitealen Läsionen zur DCB-PTA (IN.PACT Admiral) oder POBA, jeweils mit konsekutivem Stenting mittels BMS (Maris) [39]. Der primäre Endpunkt „binäre Restenose“ nach 12 Monaten trat in der DCB-Gruppe signifikant seltener ein als nach POBA. Ebenfalls zeigte das DEBAS-Register nach 24 Monaten zufriedenstellende Ergebnisse einer Kombination aus Passeo-18 Lux DCB und BMS zur Behandlung femoropoplitealer Läsionen [40]. Auch die BIOLUX 4EVER-Studie untersuchte die Kombination aus Passeo Lux 18 DCB und BMS in femoropoplitealen Läsionen und verglich die Ergebnisse mit

früheren Daten der 4EVER-Studie, welche 4-French kompatible BMS-Systeme (Astron Pulsar oder Pulsar 18) behandelte [41, 42]. Die Präsentation der Studiendaten zu BIOLUX-4EVER ließ einen positiven Effekt der Therapie mittels DCB plus BMS erwarten. Jedoch handelte es sich weder bei DEBAS noch bei BIOLUX-4EVER um RCTs. Die Ergebnisse der RAPID-Studie, eines RCT zur Kombination aus Legflow DCB und verwobenem Nitinol-Stent (Supera) vs. Supera-Stent alleine zur Behandlung femoropoplitealer Läsionen mit einer durchschnittlichen Länge von $15,8 \pm 7,4$ respektive $15,8 \pm 7,6$ cm, wurden 2017 publiziert [43]. Nach 12 Monaten konnte kein wesentlicher Unterschied in den Offenheitsraten zwischen beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden. Die Studien-Autoren führen den fehlenden Behandlungseffekt in der DCB-Gruppe auf die teilweise fehlende Erfahrung bei der Handhabung des Supera-Stents zurück. Eine alternative Erklärung für die Studienergebnisse ist, dass ein additiver Behandlungseffekt durch die Kombination mit einem DCB nicht bei allen Stent-Designs zu Tragen kommt.

„Debulking“-Devices

Da Residualstenosen nach PTA möglicherweise einen auslösenden Faktor bei der Entstehung von Restenosen darstellen, können sogenannte „Debulking“-Devices eingesetzt werden, um deren Schweregrad zu mindern [44]. Eine nicht-randomisierte Studie zum Vergleich von Atherektomie plus DCB vs. DCB alleine zur Therapie isolierter poplitealer Läsionen ergab höhere Offenheitsraten in der Patientengruppe, die mit Atherektomie plus DCB behandelt wurde [45]. Hingegen ergab die ISAR-STATH-Studie, welche die Atherektomie mit DCB und konsekutivem Stenting (BMS) einerseits und mit POBA und konsekutivem Stenting andererseits in femoropoplitealen Läsionen verglich, in der Atherektomie-Gruppe schlechtere Ergebnisse hinsichtlich Restenose-Grad nach 6 Monaten und TLR nach 24 Monaten als in der Patienten-Gruppe, die mit DCB plus BMS behandelt wurde [46]. Eine 2015 publizierte „Single arm“-Studie, welche die Kombination aus Atherektomie und DCB in poplitealen Läsionen zum Gegenstand hatte, ergab eine vielversprechende Midterm-Performance dieser Therapiestrategie [47].

Die randomisierte kontrollierte DEFINITIVE-AR-Studie verglich Atherektomie plus DCB mit DCB alleine bei der Behandlung femoropoplitealer Läsionen mit einer Länge zwischen 7 und 15 cm [48]. Zusätzlich wurden 19 Patienten mit stark kalzifizierten Läsionen in einem dritten Studienarm mittels Atherektomie und DCB behandelt. Obwohl sich bei Läsionen > 10 cm Länge zunächst ein Trend zu höheren Offenheitsraten nach Atherektomie + DCB zeigte, bestand nach einem Jahr zwischen den beiden Studienarmen kein signifikanter Unterschied mehr bezüglich Restenose und TLR, bei vergleichbarem Sicherheitsprofil. Innerhalb der Patienten-Gruppe, die mittels Atherektomie plus DCB behandelt wurde, zeigte sich allerdings bei denjenigen Läsionen, die nach „Debulking“ und noch vor DCB-PTA ≤ 30 % Residualstenosen aufwiesen, ein Trend zu höheren Offenheitsraten nach einem Jahr. Ebenfalls sprachen die Studiendaten, auf Basis einer nachträglichen und von der ursprünglichen Randomisierung unabhängigen Beurteilung des Schweregrades der Kalzifizierung, für einen potentiellen Vorteil der Kombination aus Atherektomie und DCB bei stark kalzifizierten Läsionen, ohne hierfür jedoch über eine adäquate Power zu verfügen [48].

Eine 2016 initiierte multizentrische „Single arm“-Studie, das REALITY-Trial, untersuchte die Effektivität einer Kombination aus Atherektomie und DCB in einem großen Kollektiv von bis zu 250 Patienten. Auf Basis einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2017 trägt der Einsatz von Drug-eluting Devices (DCB und DES) wesentlich zu verbesserten Offenheitsraten nach endovaskulärer Intervention femoropoplitealer Läsionen bei [49].

Trotz des genannten Fortschritts besteht das entscheidende Problem femoropoplitealer Restenosen fort, wobei gegenwärtige Guidelines diesbezüglich keine dezidierten Empfehlungen zu Therapiestrategien aussprechen [50]. Die derzeit vorhandene Evidenz bezüglich Drug-eluting Devices in der femoropoplitealen Strombahn ist durch methodische Faktoren limitiert. So wird zum Beispiel nicht zwischen den zahlreichen und unterschiedlichen Morphologien femoropoplitealer Stenosen und Verschlüsse differenziert und auch klinische Charakteristika werden unzureichend berücksichtigt. Auch ist das Wissen bezüglich optimalem Wirkstoff und dessen Dosierung sowie bezüglich Sekundärprophylaxe mittels Thrombozytenaggregationshemmung, lipidsenkender Therapie und Nikotinkarenz derzeit noch eingeschränkt vorhanden.

■ Drug-eluting Devices „below the knee“

Drug-coated-Ballon-Angioplastie versus Plain-Ballon-Angioplastie

Nach den vielversprechenden Resultaten der Drug-eluting Devices bei der Behandlung femoropoplitealer Läsionen schien es naheliegend, die Ergebnisse auf infragenuale Arterien zu übertragen. Zunächst demonstrierte ein 2011 publiziertes Register aus Leipzig die Sicherheit und Effektivität des IN.PACT Amphirion DCB in der endovaskulären Therapie infrapoplitealer Arterien bei Patienten mit CLTI (82,6 %) oder schwerer CI (17,4 %) [51]. Verglichen mit historischen Daten zur Behandlung infragenualer Läsionen mittels POBA war der Einsatz des IN.PACT Amphirion DCB mit geringeren Restenose-Raten assoziiert [51]. Ein „Head-to-head“-Vergleich mittels RCT war zu diesem Zeitpunkt noch ausständig.

Die DEBELLUM-Studie war das erste RCT, das auch Patienten mit infragenualer PAVK (24,6 % der Studienteilnehmer) zu DCB (mittels IN.PACT Amphirion) vs. POBA randomisierte [52]. In einer Subgruppenanalyse der Patienten mit infragenualen Läsionen war der Einsatz des DCB gegenüber POBA mit einem signifikant geringerem LLL nach 6 Monaten assoziiert [52]. Die Überlegenheit hinsichtlich LLL persistierte in der DCB-Gruppe auch nach 12 Monaten [53]. Limitationen der DEBELLUM-Studie sind neben dem Umstand, dass es sich um eine kleine Single-center-Studie mit geringem Anteil infragenualer Läsionen handelte, auch der geringe Anteil an Diabetes-Patienten, der geringe Anteil an Patienten mit Eingefäßabstrom im Unterschenkel, die entsprechend niedrige Rate an CLTI im Studienkollektiv, sowie das Fehlen einer unabhängigen Beurteilung durch ein „core laboratory“. Insgesamt wurden im Rahmen der Studie nur 30 Patienten mit infragenualer PAVK inkludiert (13 im DCB-Arm vs. 17 im POBA-Arm). Die DEBATE-BTK-Studie hingegen schloss ausschließlich Diabetes-Patienten mit infragenualen Läsionen und CLTI ein ($n = 132$), welche 1:1 zu DCB (IN.PACT Amphirion) oder POBA randomisiert wurden [54]. Der primäre Endpunkt,

binäre Restenose nach 12 Monaten, sowie der sekundäre Endpunkt TLR traten in der DCB-Gruppe signifikant seltener auf als in der Vergleichsgruppe. Auch kam es in der DCB-Gruppe signifikant häufiger zu einer Abheilung der Ulzera, welche zudem signifikant weniger Zeit in Anspruch nahm. Die zur Beurteilung der Studienendpunkte herangezogenen Angiogramme sowie Duplexbefunde wurden von 2 verblindeten Untersuchern ausgewertet, die zugleich Koautoren der Studie waren. Auch die DEBATE-BTK-Studie war eine Single-center-Studie, die über keine Beurteilung der Studienendpunkte durch ein unabhängiges „core laboratory“ verfügte.

Das erste multizentrische RCT, das Patienten mit infragenaalen Läsionen und CLTI (n = 358) 2:1 zu DCB (IN.PACT Amphirion) oder POBA randomisierte, die IN.PACT DEEP-Studie, ergab nach 12 Monaten überraschenderweise keinen wesentlichen Unterschied hinsichtlich der beiden primären Endpunkte „clinically driven“ TLR oder LLL und des sekundären Endpunktes binäre Restenose zwischen den beiden Gruppen [55]. Der primäre Endpunkt LLL wurde mittels Re-Angiographie nach 12 Monaten in einer Subkohorte mit Zielläsion ≤ 10 cm Länge untersucht. Der primäre Sicherheitsendpunkt, die „non-inferiority“ des DCB gegenüber POBA bezüglich Mortalität, Majoramputation und „clinically driven“ TLR, wurde zwar erzielt, jedoch gab es nach 12 Monaten im DCB-Arm einen Trend zu häufigeren Major-Amputationen, was letztendlich dazu führte, dass der IN.PACT Amphirion DCB vom Markt genommen wurde. Die Ursache für diese Beobachtung bleibt letztlich unklar, jedoch wurde spekuliert, dass das Fehlen prädefinierter Wundcharakteristika in den Einschlusskriterien zu dem Ergebnis beitrug. Auch waren sogenannte „inflow problems“ (schlechter proximaler Zustrom) in der DCB-Gruppe häufiger als im POBA-Arm. Die Stärken der IN.PACT DEEP-Studie waren ihr randomisiertes kontrolliertes Design, die erstmalige unabhängige Supervision und Beurteilung der Endpunkte durch „core laboratories“ für Angiographie und Wunddokumentation, ein externes Monitoring, die hohe Anzahl an Studienteilnehmern mit Diabetes mellitus und Rutherford-Klasse 5 und die Objektivierung der CLTI mittels ABI-, TBI-, und TcPO₂-Messungen. Letzteres trug zum Diskurs über die Relevanz hämodynamischer Messungen bei CLTI bei. So weist der Zehendruck eine höhere Sensitivität bei der Diagnostik der CLTI auf als der ABI, und der postinterventionelle Anstieg korreliert mit dem Extremitätenerhalt [56, 57]. Die Resultate der IN.PACT DEEP-Studie bedingten eine Diskussion zum Beschichtungsverfahren des Studienballons: Während die IN.PACT-Ballons, die für das femoropopliteale Segment zugelassen sind, in expandiertem Zustand beschichtet und anschließend gefaltet werden, was dazu führt, dass 60–70 % des Wirkstoffs in den Ballonfalten verbleiben, wurde der IN.PACT-Amphirion-Ballon in abgeflachtem Zustand beschichtet und war daher nur an den exponierten Stellen mit Wirkstoff bedeckt – ein Umstand, der zu einer geringeren Freisetzung und Verfügbarkeit der Substanz in der Gefäßwand führen könnte.

Im Jahr 2015 erschienen schließlich die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten BIOLUX P-II-Studie, welche neben CLTI-Patienten auch Studienteilnehmer mit CI einschloss und 72 Probanden mit infragenaaler PAVK der Therapie mittels Passeo 18 Lux DCB vs. Passeo 18 „plain“

Ballon (POBA) zuteilte [58]. Patienten mit PAVK der Rutherford-Klasse 5 machten > 70 % der Studienpatienten aus. Die durchschnittliche Läsionslänge betrug $113,1 \pm 88,1$ mm im DCB-Arm und $115,0 \pm 86,9$ mm im POBA-Arm – Läsionslängen, die jenen der IN.PACT DEEP-Studie entsprachen. Eine Behandlung sogenannter „inflow“ Läsionen erfolgte bei 50 % der Patienten in der DCB-Gruppe und bei 30 % der Patienten in der POBA-Gruppe (nicht-signifikanter Unterschied). Bezüglich des primären Sicherheitsendpunktes, bestehend aus Mortalität, Majoramputation der betroffenen Extremität, Thrombose des Zielgefäßes und TLR, gab es nach 30 Tagen keinen Unterschied zwischen DCB und POBA. Auch nach 6 und 12 Monaten fand sich diesbezüglich kein Gruppenunterschied. Im primären Performance-Endpunkt, der Offenheitsrate nach 6 Monaten, existierte ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die ursprüngliche Studienhypothese einer Reduktion des relativen Risikos hinsichtlich binärer Restenose um 45 % durch den Einsatz des DCB konnte nicht bestätigt werden. Ähnlich den Ergebnissen der IN.PACT DEEP-Studie war der DCB der Therapie mittels POBA bei der Behandlung infragenaaler Läsionen im Studienkollektiv bezüglich Performance-Endpunkt nicht überlegen, allerdings gab es in der BIOLUX P-II-Studie keinen Trend zu höheren Amputationsraten im DCB-Arm. Erwähnenswert ist, dass bei der Herstellung des Passeo 18 Lux DCB ein geschütztes Pipettier-Verfahren zur Anwendung kommt, das eine homogene Beschichtung des Ballons sicherstellt. Gegenüber früheren Studien zur DCB-Behandlung infragenaaler Arterien (IN.PACT DEEP, DEBATE-BTK) wies das BIOLUX P-II-Trial höhere TLR-Raten nach 6 Monaten auf, was seitens der Studienautoren auf die obligatorische 6-Monats-Angiographie im Rahmen der BIOLUX P-II-Studie zurückgeführt wird. Im DCB-Studienarm gab es signifikant häufiger Kalzifikationen, die zusätzlich im Trend ausgeprägter waren als im POBA-Arm und die Studienautoren vermuten in diesem Umstand eine Ursache für die fehlende Überlegenheit des DCB-Arms bezüglich Performance-Endpunkt. Ebenfalls wird ein potentieller Wirkstoff-Verlust während des Transits durch kleinkalibrige infragenaale Arterien, der somit den Unterschied zwischen DCB und POBA nivellieren würde, als mitursächlich für den fehlenden Performance-Benefit des DCB diskutiert.

Rezente wurden jetzt die Daten des Lutonix BTK RCT publiziert [59]: Im Rahmen dieser multizentrischen Studie wurden 442 Patienten mit infragenaaler PAVK in einem 2:1-Modus zu DCB oder POBA randomisiert. Als Sicherheitsendpunkt wurde ein kombinierter Endpunkt aus Amputation und perioperativem Tod (nach 30 Tagen) gewählt, wobei es hier keine Unterlegenheit der DCB-Gruppe gegenüber der POBA-Gruppe gegeben hat. Dieses hat vor allem im Lichte der in den letzten Monaten entstandenen „Mortalitätsdiskussion“ (siehe unten) Bedeutung. Bezugnehmend auf die Offenheitsrate und die „clinically driven TLR“ konnte im Vergleich zu POBA in der Lutonix-Gruppe ein besseres Outcome beobachtet werden.

Drug-coated-Ballon-Angioplastie versus Stent-Angioplastie

Die Infrapopliteale Drug-eluting Angioplasty versus Stenting (IDEAS-) Studie randomisierte 50 Patienten mit infrapoplitealer PAVK und CI oder CLTI zu DCB (IN.PACT Amphirion,

vor Vertriebsstopp) oder DES (Zotarolimus-eluting Resolute Stent, Sirolimus-eluting Cypher Stent oder Everolimus-eluting Promus Stent) [60]. Der primäre Studienendpunkt, binäre Restenose nach 6 Monaten, trat in der DCB-Gruppe signifikant häufiger auf als nach DES-Implantation. Allerdings wirkte sich dieser Unterschied nicht auf das klinische Outcome aus. Bezüglich der sekundären Endpunkte war die postprozedurale instantane Residualstenose in der DES-Gruppe geringer und LLL nach 6 Monaten in beiden Gruppen vergleichbar, wobei hinterfragt werden kann, welche Aussagekraft die genannten morphologischen Endpunkte bezüglich Vergleich von DCB und DES besitzen. Limitationen der IDEAS-Studie sind ihr Single-center-Design, die geringe Fallzahl, das Fehlen einer Beurteilung durch ein unabhängiges „core laboratory“, der signifikante Altersunterschied zwischen den Gruppen ($75,3 \pm 8,0$ in der DES-Gruppe, $67,6 \pm 11,3$ in der DCB-Gruppe), sowie die Inhomogenität der verwendeten Devices in der DES-Gruppe. Gleichzeitig war die IDEAS-Studie die erste, die in randomisiertem kontrolliertem Design DCB und DES bei der Behandlung infrapoplitealer Läsionen verglich.

Drug-eluting Devices „below the knee“: therapeutischer Stellenwert und offene Fragen

Eine 2016 erschienene Meta-Analyse der DEBELLUM-, DEBATE-BTK-, IN.PACT DEEP-, BIOLUX P-II- und der IDEAS-Studien ergab für den Einsatz der DCB-Technologie bei der Behandlung infragenualer Läsionen ein vorteilhaftes angiographisches Outcome, im Sinne eines geringeren LLL nach 12 Monaten, ohne jedoch das klinische Outcome zu beeinflussen [61]. Das Ergebnis der Meta-Analyse wurde in einem Editorial von Zeller et al. aufgrund des inkonsistenten Designs der inkludierten Studien und der Wahl des Endpunktes LLL als Vergleichskriterium kritisch hinterfragt [62].

Derzeit laufen noch Studien wie ILLUMINATE-BTK, Stellarex DEB, Apollo, Elutax-SV DEB, AcoArt II/BTK China, Tulip/Litos, Legflow BTK und Ranger BTK, die alle wesentlich weiter zum Verständnis des therapeutischen Stellenwertes von Drug-eluting Devices beitragen. Eine der relevanten Fragestellungen zum Einsatz der DCB-Technologie ist, ob bei ausgeprägter Kalzifizierung des Zielgefäßes, wie sie oft bei Patienten mit infragenualer PAVK und CLTI vorgefunden wird, und dem damit einhergehenden eingeschränkten Wirkstofftransfer in die Arterienwand, eine Kombination aus Atherektomie und

DCB-PTA die Offenheitsraten und das klinische Outcome verbessert. Auch wurden und werden alternative Methoden der peripheren Wirkstoff-Applikation, wie die Injektion von Dexamethason, Temsirolimus oder einer Kombination dieser Substanzen in die Gefäßadventitia mittels Bullfrog-Injektionskatheter, untersucht.

Drug-eluting Devices und Mortalität

Die 2018 von Katsanos et al. publizierte Meta-Analyse zum Einsatz von Drug-eluting Devices im femoropoplitealen Segment hat Verunsicherung über die Sicherheit von DCB und DES ausgelöst [63]. In dieser Meta-Analyse, in die 28 RCTs eingeschlossen wurden, konnte nach einem Jahr kein signifikanter Mortalitätsunterschied zwischen Patienten, die mit einem DCB behandelt wurden, und jenen, die mit POBA behandelt wurden, gefunden werden. In der 2-Jahres-Analyse zeigte sich eine erhöhte Mortalität in der DCB-Gruppe (im Vergleich zu POBA), welche auch in der 5-Jahres-Analyse, welche noch 3 Studien einschloss, von welchen nur 2 tatsächlich ein 5-Jahres-Follow-up hatten, bestätigt wurde. Trotz zahlreicher Limitationen (z. B. Fehlen einer Event-Adjudizierung, sowie statistische Kritikpunkte) führte die genannte Meta-Analyse zu umfassenden Diskussionen über die Sicherheit von Drug-eluting Devices. Rezente „Post-hoc“ Analysen konnten keine Assoziation zwischen dem Einsatz von Paclitaxel und einer erhöhten Mortalität nachweisen [64]. Zudem kann gezeigt werden, dass zwischen der Paclitaxel-Dosis und dem Mortalitätsrisiko kein direkter Zusammenhang besteht [65]. Um einer trotzdem bestehenden Verunsicherung Sorge zu tragen, empfiehlt die FDA neben einer entsprechenden Patientenaufklärung, über die möglichen Behandlungsoptionen und damit verbundene mögliche Risiken den Patienten entsprechende klinische Nachkontrollen anzubieten.

Aufgrund der oft bestehenden Komplexität des Krankheitsbildes, den kardiovaskulären Risikofaktorprofilen und der hohen Rezidivneigung nach Revaskularisationseingriffen sollte Patienten mit PAVK in jedem Fall – unabhängig vom gewählten Prozedere – eine umfassende gefäßmedizinische Betreuung angeboten werden.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Fowkes FG, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013; 382: 1329–40.
2. Marques L, et al. Drug-coated balloons: what is the evidence? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2016; 57: 12–7.
3. Speck U, et al. How does a drug-coated balloon work? Overview of coating techniques and their impact. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2016; 57: 3–11.
4. Dake MD, et al. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation* 2016; 133: 1472–83.
5. Muller-Hulsbeck S, et al. Twelve-month results from the MAJESTIC trial of the Eluvia Paclitaxel-Eluting Stent for treatment of obstructive femoropopliteal disease. *J Endovasc Ther* 2016; 23: 701–7.
6. Gray WA, et al. A polymer-coated, paclitaxel-eluting stent (Eluvia) versus a polymer-free, paclitaxel-coated stent (Zilver PTX) for endovascular femoropopliteal intervention (IMPERIAL): a randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 392: 1541–51.
7. Schlager O, et al. Wall shear stress in the stented superficial femoral artery in peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2014; 233: 76–82.
8. Schillinger M, Minar E. Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques. *Circulation*, 2012; 126: 2433–40.
9. Schorn I, et al. The Lutonix(R) drug-coated balloon: A novel drug delivery technology for the treatment of vascular disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2017; 112: 78–87.
10. Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation* 2005; 111: 2257–73.
11. Werk M. What are the potential limitations of drug coated balloons and possible ways to overcome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2016; 57: 23–8.
12. Tepe G, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008; 358: 689–99.
13. Tepe G, et al. Angioplasty of femoropopliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 102–8.
14. Werk M, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation* 2008; 118: 1358–65.
15. Werk M, et al. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoropopliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 831–40.
16. Scheinert D, et al. The LEVANT I (Lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 10–9.
17. 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: 495–502.

18. 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: 14–21.
19. Rosenfield K, et al. Trial of a Paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 145–53.
20. 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: 2227–36.
21. 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: 1102–13.
22. Jia X, et al. Acotec drug-coated balloon catheter: Randomized, multicenter, controlled clinical study in femoropopliteal arteries: Evidence from the AcoArt I Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1941–9.
23. Tepe G, et al. Angiographic and clinical outcomes after treatment of femoro-popliteal lesions with a novel Paclitaxel-matrix-coated balloon catheter. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40: 1535–44.
24. Bausback Y, et al. Six-month results from the initial randomized study of the ranger Paclitaxel-coated balloon in the femoropopliteal segment. *J Endovasc Ther* 2017; 24: 459–67.
25. Steiner S, et al. 12-month results from the first-in-human randomized study of the ranger Paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal treatment. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 934–41.
26. Teichgräber U. The effectiveness of the paclitaxel-coated Luminor® balloon catheter versus an uncoated balloon catheter in superficial femoral and popliteal arteries in preventing vessel restenosis or reocclusion. Presentation, Charing Cross Symposium, London 2018.
27. 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: 582–9.
28. Kayssi A, et al. Drug-eluting balloon angioplasty versus uncoated balloon angioplasty for peripheral arterial disease of the lower limbs. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Cd011319.
29. Fusaro M, et al. Paclitaxel-coated balloon or primary bare nitinol stent for revascularization of femoropopliteal artery: a meta-analysis of randomized trials versus uncoated balloon and an adjusted indirect comparison. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4002–9.
30. Steiner S, et al. Midterm patency after femoropopliteal interventions: A comparison of standard and interwoven nitinol stents and drug-coated balloons in a single-center, propensity score-matched analysis. *J Endovasc Ther* 2016; 23: 347–55.
31. Zeller T, et al. Drug-coated balloons vs. drug-eluting stents for treatment of long femoropopliteal lesions. *J Endovasc Ther* 2014; 21: 359–68.
32. Scheinert D. REAL PTX. Presented at the LINC Congress 2017, Leipzig.
33. Liistro F, et al. Paclitaxel-eluting balloon vs. standard angioplasty to reduce recurrent restenosis in diabetic patients with in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal arteries: the DEBATE-ISR study. *J Endovasc Ther* 2014; 21: 1–8.
34. Grotti S, et al. Paclitaxel-eluting balloon vs standard angioplasty to reduce restenosis in diabetic patients with in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal arteries: Three-year results of the DEBATE-ISR Study. *J Endovasc Ther* 2016; 23: 52–7.
35. Krankenberg H, et al. Drug-coated balloon versus standard balloon for superficial femoral artery in-stent restenosis: The Randomized Femoral Artery In-Stent Restenosis (FAIR) Trial. *Circulation* 2015; 132: 2230–6.
36. Kinstner CM, et al. Paclitaxel-eluting balloon versus standard balloon angioplasty in in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal artery: 1-year results of the PACUBA Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1388–92.
37. Schmidt A, et al. Drug-coated balloons for complex femoropopliteal lesions: 2-year results of a real-world registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 715–24.
38. Ott I, et al. ISAR-PEBIS (Paclitaxel-eluting balloon versus conventional balloon angioplasty for in-stent restenosis of superficial femoral artery): A randomized trial. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: pii: e006321.
39. Liistro F, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA randomized trial (drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery). *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 1295–302.
40. Mwiapatayi P, DEBAS registry. Presented at the LINC congress 2016, Leipzig.
41. Deloose K. BIOLUX 4EVER. Presented at the LINC congress 2017, Leipzig.
42. Bosiers M, et al. 4-French-compatible endovascular material is safe and effective in the treatment of femoropopliteal occlusive disease: results of the 4-EVER trial. *J Endovasc Ther* 2013; 20: 746–56.
43. de Boer SW, et al. Short-term results of the RAPID randomized trial of the legflow Paclitaxel-eluting balloon with supra stenting vs supra stenting alone for the treatment of intermediate and long superficial femoral artery lesions. *J Endovasc Ther* 2017; 24: 783–92.
44. McKinsey JF, et al. Lower extremity revascularization using directional atherectomy: 12-month prospective results of the DEFINITIVE LE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 923–33.
45. Stavroulakis K, et al. Directional atherectomy with antirestenotic therapy vs drug-coated balloon angioplasty alone for isolated popliteal artery lesions. *J Endovasc Ther* 2017; 24: 181–8.
46. Ott I, et al. Randomized comparison of paclitaxel-eluting balloon and stenting versus plain balloon plus stenting versus directional atherectomy for femoral artery disease (ISAR-STATH). *Circulation* 2017; 135: 2218–26.
47. Stavroulakis K, et al. Combined directional atherectomy and drug-eluting balloon angioplasty for isolated popliteal artery lesions in patients with peripheral artery disease. *J Endovasc Ther* 2015; 22: 847–52.
48. Zeller T, et al. 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* 2017; 10: pii: e004848.
49. Antonopoulos CN, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials comparing treatment modalities for de novo superficial femoral artery occlusive lesions. *J Vasc Surg* 2017; 65: 234–45.
50. 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: 763–816.
51. Schmidt A, et al. First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1105–9.
52. 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: 571–80.
53. 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: 207–16.
54. Liistro F, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia. *Circulation* 2013; 128: 615–21.
55. Zeller T, et al. Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1568–76.
56. Shishehbor MH, et al. An analysis of IN.PACT DEEP randomized trial on the limitations of the societal guidelines-recommended hemodynamic parameters to diagnose critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016; 63: 1311–7.
57. Hammad TA, et al. Analysis of IN.PACT DEEP trial on the association between changes in perfusion from pre- to post-revascularization and clinical outcomes in critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 90: 986–93.
58. Zeller T, et al. Paclitaxel-coated balloon in infrapopliteal arteries: 12-month results from the BIOLUX P-II randomized trial (BIOTRONIK'S-First in Man study of the Passeo-18 LUX drug releasing PTA Balloon Catheter vs. the uncoated Passeo-18 PTA balloon catheter in subjects requiring revascularization of infrapopliteal arteries). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1614–22.
59. Mustapha JA, et al. Drug-coated vs uncoated percutaneous transluminal angioplasty in infrapopliteal arteries: Six-month results of the Lutonix BTK Trial. *J Invasive Cardiol* 2019; 31: 205–11.
60. Siablis D, et al. Paclitaxel-coated balloon angioplasty versus drug-eluting stenting for the treatment of infrapopliteal long-segment arterial occlusive disease: the IDEAS randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7: 1048–56.
61. Cassese S, et al. Drug-coated balloons for revascularization of infrapopliteal arteries: A meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1072–80.
62. Zeller T, et al. Favorable angiographic outcome after treatment of infrapopliteal lesions with drug-coated balloons without clinical benefit: What we learn from a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1081–2.
63. Katsanos K, et al. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e011245.
64. Schneider PA, et al. Mortality not correlated with paclitaxel exposure: An independent patient-level meta-analysis of a drug-coated balloon. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2550–63.
65. Holden A, et al. Paclitaxel and mortality: The dose argument is critical. *J Endovasc Ther* 2019; 26: 467–70.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)