

Zeitschrift für Gefäßmedizin

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



Grazer Gerinnungstage

15. Sailersymposium & Jahrestagung der
Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie
mit Workshops
der Vereinigung der Primärärzte und ärztlichen Direktoren des Landes Steiermark
in Zusammenarbeit mit der
Österr. Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie
Interdisziplinäre Gerinnungsrunde Steiermark



25. und 26. Juni 2020, Graz
Ankündigung



Was Sie über Gerinnung wissen sollten!

www.gefaesse.at

Brief der Herausgeber

M. Brodmann, T. Gary

Editorial:

**2019 European Society of Cardiology (ESC)
/ European Society of Atherosclerosis
(EAS) Guidelines for the Management of
Dyslipidaemias: Lipid Modification to re-
duce cardiovascular Risk**

R. Zweiker

**Predicting changes in an aneurysm
sac after endovascular abdominal aortic
aneurysm repair**

S. N. Furkalo, I. V. Khasyanova, E. A. Vlasenko

**Medikamentenbeschichtete Devices in
der Behandlung der peripheren arteriellen
Verschlusskrankheit**

M. Müller, O. Schlager

RUBRIKEN

News-Screen

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin

Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

NO ONE CAN SOLVE THE WORLD'S HEALTHCARE CHALLENGES ALONE. **LET'S TAKE HEALTHCARE FURTHER, TOGETHER.**

Healthcare challenges — such as rising costs, aging populations, chronic disease and barriers to access — impact us all. So we're partnering with those who share the belief that by working tirelessly together, we can find a better way to improve not just our healthcare systems, but the quality of care for everyone.

For us, this means pioneering breakthrough technology. Taking bold steps to make care more accessible and affordable. And doing everything possible to support all those involved in managing and providing care.

Let's take healthcare Further, Together.

Learn more at medtronic.eu.

INHALT

- 4 Brief der Herausgeber**
M. Brodmann, T. Gary
- 5 Editorial: 2019 European Society of Cardiology (ESC) / European Society of Atherosclerosis (EAS) Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to reduce cardiovascular Risk**
R. Zweiker
- 8 Predicting changes in an aneurysm sac after endovascular abdominal aortic aneurysm repair**
S. N. Furkalo, I. V. Khasyanova, E. A. Vlasenko
- 14 Medikamentenbeschichtete Devices in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit**
M. Müller, O. Schlager

Rubriken

- 22 News-Screen**
- 25 Impressum**
- 27 Hinweise für Autoren**

Brief der Herausgeber



a. o. Univ.-Prof.
Dr. M. Brodmann



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Wiederum dürfen wir Euch die neueste Ausgabe der *Zeitschrift für Gefäßmedizin* zukommen lassen.

Eine interessante Studie durchgeführt von Kolleginnen und Kollegen aus der Ukraine zeigt eine einfache Möglichkeit auf die Progression, bzw. die „Heilung“ eines Aneurysmas der distalen Aorta abdominalis nach entsprechender Sanierung zu beurteilen. Es wurde die Wand der Arteria femoralis communis, die als Zugang für die chirurgische Sanierung gewählt wurde, als Referenzbereich ausgewählt. Die statistische Analyse zeigte, dass eine stabile Beziehung zwischen der Art der morphologischen Veränderungen in der AFC-Wand und der Größe und Dynamik des AS nach Endoprothese besteht. Für atherosklerotische Veränderungen ist eine Reduktion des AS auf 77,7 % typisch, während die Reduktion des AS bei degenerativen Veränderungen nur in 28,7 % beobachtet wurde.

Das Topthema des Jahres 2019, nämlich die Diskussion um medikamentenbeschichtete Devices zur Behandlung der Extremitätenarterien, wurde von den Kollegen Müller und Schlager näher ausgeführt.

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 anti-proliferative Wirkung ohne primäre Stentimplantation. Nichtsdestoweniger ist die Verwendung medikamentenbeschichteter Devices im vergangenen Jahr zunehmend in Diskussion geraten. Dies wurde durch eine an Methodik verbesserungswürdige Meta-Analyse aufgeworfen. Mittlerweile ist ein Teil der ursprünglichen Diskussion bereits widerlegt. Außerdem werden laufende Studien den therapeutischen Stellenwert medikamentenbeschichteter Stents und Ballone bei der Behandlung der PAVK weiter klären.

*Viel Spaß beim Lesen wünschen
Thomas Gary und Marianne Brodmann*

Herausgeber:

Marianne Brodmann, Graz
Thomas Gary, Graz

Chef-Editor:

Erich Minar, Wien

Editorial Board:

Afshin Assadian, Wien
Martin Banyai, Luzern
Iris Baumgartner, Bern
Barbara Binder, Graz
Robert Bucek, Wien
Sabine Eichinger-Hasenauer, Wien
Gustav Fraedrich, Innsbruck
Markus Haumer, Mödling
Mirko Hirschl, Wien

Rudolf Kirchmair, Innsbruck
Alexander Kyrle, Wien
Wilfried Lang, Wien
Erich Minar, Wien
Wolfgang Mlekusch, Wien
Reinhard Mörz, Wien
Martin Schillinger, Wien
Sabine Steiner, Leipzig
Christian Ure, Wolfsberg
Hubert Wallner, Schwarzach

2019 European Society of Cardiology (ESC) / European Society of Atherosclerosis (EAS) Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to reduce cardiovascular Risk

R. Zweiker

■ Einleitung

Die herausragende Bedeutung von erhöhten Blutfettwerten als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Atherosklerose ist unumstritten. In großen epidemiologischen Studien können sämtliche gefäßassoziierten Ereignisse wie akute und chronische Koronarsyndrome, zerebrovaskuläre Ereignisse oder die arterielle Verschlusskrankung der unteren Extremitäten mit erhöhten LDL-Spiegeln, dem Apolipoprotein B, aber auch anderen weniger bekannten Blutfettwerten wie dem Lipoprotein(a) korreliert werden. Es ist somit nicht mehr von einer LDL-„Hypothese“ als wesentlichen treibenden Faktor der Atherosklerose auszugehen. Dieser Zusammenhang kann als gesichert angesehen und LDL mit einem „Toxin“ [persönliche Kommunikation H. Drexel, Feldkirch] verglichen werden. Als Konsequenz aus dieser Datenlage wurden zahlreiche Studien zur Auswirkung der Lipidsenkung auf atherosklerotische Ereignisse durchgeführt, wobei vor allem durch die Einführung der PCSK9-Antikörper-Therapie mit der Veröffentlichung von Endpunktstudien mit 46.000 Patienten ein neuer wesentlicher Meilenstein in der Lipidtherapie gesetzt werden konnte.

Aus diesen Gründen wurde die neue ESC-Richtlinie zur Abklärung und Behandlung von erhöhten Lipidwerten Anfang September 2019 in Paris beim Weltkongress für Kardiologie vorgestellt und gleichzeitig im *European Heart Journal* veröffentlicht [1]. Das Dokument umfasst 78 Seiten, die Bibliographie 608 Zitate, es wurde somit eine ausführliche Darstellung der Evidenzlage und der daraus ableitbaren Empfehlungen vorgelegt.

■ Was sind die wesentlichen Neuerungen 2019?

Risikostratifizierung

Die Entwicklung der Atherosklerose wird als Kontinuum angesehen, im Rahmen dessen es zu einer über die Lebenszeit kumulierten Belastung des Gefäßsystems durch LDL-Cholesterin (und sämtlicher weiterer Risikofaktoren wie Blutdruck, Blutzucker etc.) kommt. Dem entsprechend wird der individuellen Risikostratifizierung breiter Raum eingeräumt. Dies deshalb, weil bei besonders hohem atherosklerotischem Risiko noch größere Vorteile aus einer gravierenden Reduktion von LDL gezogen werden können. Selbstverständlich können auch bei Niedrigrisikopatienten Ereignisse durch eine medikamentöse Lipidsenkung vermieden werden, der absolute Behandlungsvorteil ist auf kurze Sicht geringer und tritt später zutage. Um



Univ.-Prof.
Dr. Robert Zweiker

das Risiko besser einschätzen zu können, ist eine scharfe Trennlinie zwischen Primärprävention (= Personen ohne Atherosklerose) und Sekundärprävention (= Patienten nach durchgemachtem atherosklerotischem Ereignis) nicht mehr aufrecht zu erhalten, da auch eine subklinische Atherosklerose erhöhte Risiken bedeutet. Diesbezüglich wird in den Richtlinien eine differenzierte Bildgebung vorgeschlagen: Koronar-CT mit Agatston-Score >100 | FCDS der Karotis oder der Femoralis mit > 50 % lumeneinengenden Plaques bedeuten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Ansonsten wird für die Risikostratifizierung in der Primärprävention die Verwendung der graphischen SCORE- (Systematic Coronary Risk Estimation-) Tabelle empfohlen. Plakativ wird die Verwendung des „Risikoalters“ in der Primärprävention vorgeschlagen (die Ereigniswahrscheinlichkeit bei einem 40-jährigen Raucher mit Risikofaktoren ist ident mit der eines 65-jährigen ohne manifeste Risikofaktoren). Patienten mit bereits manifester atherosklerotischer Erkrankung sowie Diabetiker werden durch das SCORE-System nicht erfasst, sie weisen ohnehin ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko auf (Tab. 1).

Lipoproteine

Lipoproteine mit einer Größe < 70 nm können die Endothelbarriere überwinden und somit zur Cholesterinablagerung beitragen. Dies betrifft vor allem ApoB-haltige Lipoproteine. Über diese und vor allem über die LDL-Konzentration im Plasma ist die lebenslange atherosklerotische Gesamtbelastung

Tabelle 1: Atherosklerose: Risikostratifizierung. Mod. nach [1]. © R. Zweiker

Sehr hohes Risiko	– Atherosklerotische Erkrankung – Herz-CT: 2 Plaques > 50 % Agatston-Score > 100 – FCDS Karotis/Femoralis: Plaque > 50 % – Diabetes + Endorganschaden oder 3 Risikofaktoren – Niereninsuffizienz GFR < 30 – SCORE > 10 % – Familiäre Hyperlipidämie + Risikofaktor
Hohes Risiko	– Triglyzeride > 310 oder LDL > 190 – Familiäre Hyperlipidämie – Diabetes > 10 Jahre – Niereninsuffizienz GFR 30–59 – SCORE > 5 % < 10 %
Moderates Risiko	– Diabetes < 10 Jahre – Niereninsuffizienz GFR 30–59 – SCORE > 1 % < 5 %
Niedriges Risiko	– SCORE < 1 % < 5 %

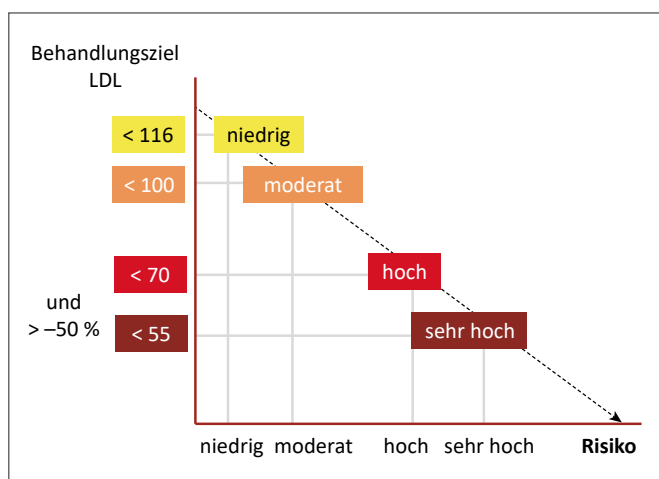


Abbildung 1: LDL-Zielwerte für die Lipidtherapie in Abhängigkeit vom atherosklerotischen Risiko. Erstellt nach [1]. © R. Zweiker

für den Organismus definierbar. Beachtung verdient auch das Lipoprotein(a), extrem erhöhte Spiegel (> 180 mg/dl) bedingen ein stark erhöhtes Atheroskleroserisiko, 90 % des Lp(a)-Spiegels sind erblicher Natur. Für die Messung der Blutfettwerte sind im Allgemeinen keine Nüchtern-Werte erforderlich.

Empfohlen wird die Messung von Gesamtcholesterin, HDL und Triglyzeriden. Bei Triglyzeridspiegeln < 400 kann LDL mittels der Friedewald-Formel berechnet werden. Bei Triglyzeriden > 400 , sehr niedrigen LDL-Spiegeln, Diabetes oder Übergewicht wird eine Bestimmung des Non-HDL-Cholesterins empfohlen. Apo-B-Spiegel sind unabhängiger von Begleitfaktoren und weisen eine erhöhte Genauigkeit in der Prognose des atherosklerotischen Risikos auf. Lp(a) soll einmal im Leben gemessen werden, um Personen mit sehr hohem Risiko (> 180 mg/dl) zu erkennen.

Zielwertdefinition

Daten aus den großen multizentrischen Studien zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen der Reduktion des LDL-Spiegels und dem dadurch erzielbaren Rückgang von atherosklerotischen Ereignissen. Dies ist konsistent für Therapiestudien mit Statinen, Ezetimib und den PCSK9-Inhibitoren. Es kann bislang kein Grenzwert für das LDL festgemacht werden, unter dem das Risiko wieder ansteigt. In Abstimmung auf das individuelle Risiko wird daher ein individuelles Behandlungsziel festgelegt, wobei sich die durch die Evidenzlage abgesicherten Zielwerte seit den Richtlinien 2016 deutlich nach unten bewegt haben. So wird bei Hochrisikopatienten ein LDL-Ziel < 55 mg/dl, jedenfalls aber eine Reduktion von -50 % angestrebt, bei Rezidivereignissen wird sogar < 40 mg/dl als LDL-Zielwert definiert (Abb. 1).

Als sekundäres Therapieziel wird ein Non-HDL-Cholesterinziel angestrebt, das jeweils 30 mg/dl über den LDL-Zielwerten liegt.

Nicht-medikamentöse Lipidsenkung

Epidemiologische Studien zeigen, dass eine frucht- und gemüsereiche Kost mit Nüssen, Fisch, Joghurt und Vollkorn und eine Reduktion von rotem Fleisch, Kohlenhydraten und Salz die kardiovaskuläre Ereignisrate reduzieren. Weiters wirken sich pflanzliche anstelle von tierischen Fetten sowie das Ver-

wenden von mehrfach ungesättigten Fetten sowie Olivenöl günstig auf Atherosklerose-Endpunkte aus.

Gesättigte Fettsäuren haben den stärksten Effekt auf das LDL. Je 1 % mehr Energie-Zufuhr steigt das LDL um 0,8–1,6 mg/dl. Erhöhte Zufuhr von ungesättigten Fetten gewonnen aus Sonnenblumen, Raps, Oliven etc. reduzieren das LDL um 0,26–0,4 mg/dl. Bei Übergewicht reduziert eine Gewichtsabnahme von 10 kg das LDL nur um 0,2 mg/dl. Auch vermehrte körperliche Bewegung bewirkt eine Senkung des LDL-Wertes. Beides führt jedoch zu einer Steigerung der HDL-Werte (4 mg/dl bei -10 kg Körpergewicht).

Die ideale Kost besteht aus ca. 45–55 % Kohlenhydraten, < 35 % Fett (va. pflanzlich) und aus Proteinen.

Nahrungsergänzungsmittel

Eine geringe Senkung von erhöhten Lipidwerten ist durch folgende Nahrungsergänzungen gezeigt:

Phytosterole (LDL -7 bis 10 %) | Roter Hefereis (LDL bis zu -20 %) | Ballaststoffe (LDL -3 bis 5 %).

Medikamentöse Lipidsenkung

Auf Basis der breit etablierten Therapie mit Statinen, dem Resorptionshemmer Ezetimib sowie mit Einschränkungen von Fibraten und den Gallensäurehemmern Cholestyramin bzw. Cholestipol stellen die PCSK9-Inhibitoren eine bislang unerreichte Qualität in Bezug auf die Erreichbarkeit niedrigerer Ziellipidwerte dar.

Die mittels Statintherapie erzielte LDL-Senkung um 1 mmol (ca. 39 mg/dl) bewirkt eine Reduktion von -22 % der Gefäßereignisse, -23 % der koronaren Ereignisse, -20 % koronare Todesfälle, -17 % weniger Schlaganfälle und -10 % Gesamtmortalität innerhalb von 5 Jahren. Die Ereignisreduktion ist im ersten Jahr der Statineinnahme geringer, verdoppelt sich aber bereits ab dem 2. Jahr. Nebenwirkungen wie Myopathien treten in randomisierten klinischen Studien sehr selten auf. Sie sollten nur in seltenen Fällen als tatsächliche Statinunverträglichkeit gewertet werden.

Studien mit den Antikörpern gegen das Protein PCSK9 (Evolocumab, Alirocumab) wurden an > 46.000 Patienten umfassenden Trials (FOURIER, ODYSSEY-OUTCOME) untersucht. PCSK9 bewirkt den lysosomalen Abbau von LDL-Rezeptoren, die von der Leberzellmembran in den Hepatozyten gelangen. Mit dessen Hemmung gelangen mehr LDL-Rezeptoren wieder an die Leberzelloberfläche, wodurch eine Senkung des LDL-Spiegels um bis zu -60 % kann erreicht werden. Kardiovaskuläre Endpunkte konnten trotz kurzer Studiendauer in eindrucksvoller Weise reduziert werden (-15 % MACE-Rate). Befürchtete Auswirkungen von sehr stark erniedrigten LDL-Spiegeln auf die Kognition konnten in Studien nicht gezeigt werden, sodass es bislang für den LDL-Spiegel keinen Hinweis auf einen unteren Grenzwert gibt. PCSK9-Inhibitoren sind indiziert, wenn es mit der maximal tolerierten Statindosis in Kombination mit Ezetimib nicht gelingt, den durch das Ausgangsrisiko definierten LDL-Zielwert zu erreichen (Tab. 2).

Der vorgeschlagene Therapiealgorithmus findet sich in Abbildung 2.

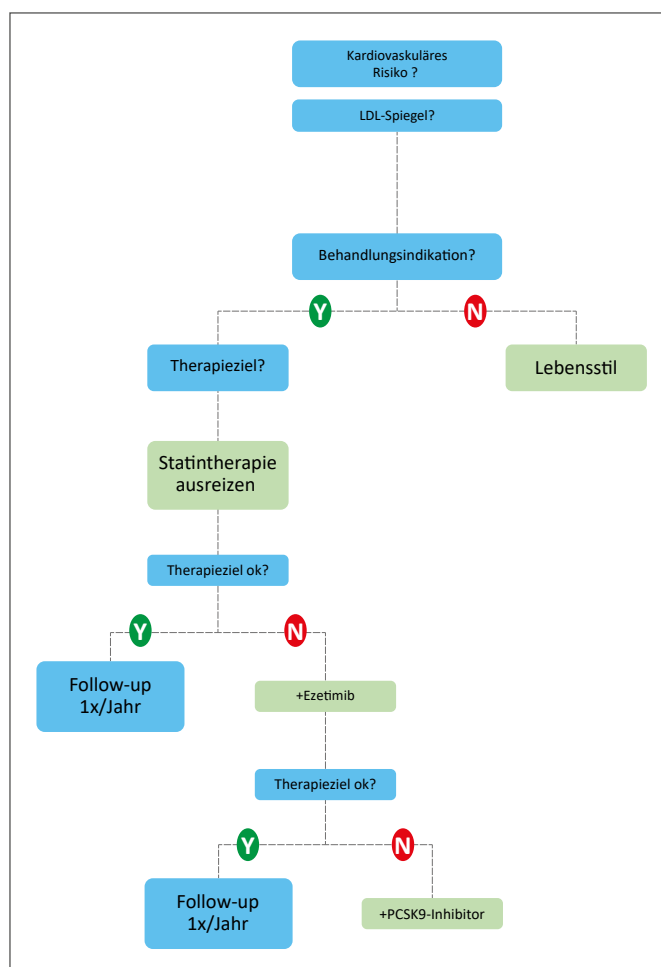


Abbildung 2: Therapiealgorithmus für die Therapie mit Statinen, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko und dem LDL-Zielwert. Erstellt nach [1]. © R. Zweiker

Literatur:

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskiran MR, Tokgozoglul L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2019. pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455 [E-pub ahead of print].

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker

Abteilung für Kardiologie

Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: robert.zweiker@medunigraz.at

Tabelle 2: LDL-Senkung durch Statine/Ezetimib/PCSK9-Inhibitoren bzw. Kombinationen. © R. Zweiker

Cholesterinsenker	Ausmaß der LDL-Senkung
Niedrig-wirksames Statin	–30 %
Hoch-wirksames Statin	–50 %
Hoch-wirksames Statin + Ezetimib	–65 %
PCSK9-Inhibitor	–60 %
PCSK9-Inhibitor + hoch-wirksames Statin	–75 %
PCSK9-Inhibitor + hoch-wirksames Statin + Ezetimib	–85 %

Zusammenfassung

1. Die Rolle des LDL in der Entstehung der Atherosklerose sowie die Ereignisverminderung durch eine entsprechende LDL-Senkung sind eindrucksvoll belegt.
2. PCSK9-Inhibitoren ermöglichen in kardiovaskulären Hochrisikopatienten zusätzlich zur Basistherapie mit Statinen und Ezetimib eine klinisch signifikante Ereignisreduktion.
3. Durch bessere bildgebende Techniken ist eine frühzeitige Erfassung einer subklinischen Atherosklerose und somit eines erhöhten Ereignisrisikos möglich.
4. Die Messung des Apolipoprotein-B-Spiegels stellt bei speziellen Patientenkollektiven (Übergewicht, hohe Triglyzeride, sehr niedrige LDL-Spiegel, Diabetes) ein genaueres Maß für die atherosklerotische Risikobeurteilung dar.
5. Eine einmalige Messung von Lipoprotein(a) kann eine Hochrisikopopulation erfolgreich identifizieren.
6. Der LDL-Zielwert liegt bei Hochrisikopatienten bei –50 % vom (unbehandelten) Ausgangs-LDL und absolut bei < 55 mg/dl bei sehr hohem und < 70 mg/dl bei hohem Risiko.
7. Wenn nach einem akuten Koronarereignis nach 4–6 Wochen der Zielwert trotz Hochdosisstatin + Ezetimib nicht erreicht ist, ist ein PCSK9-Inhibitor indiziert.
8. Eine Statintherapie ist nicht indiziert bei Dialysepatienten ohne Vortherapie oder bei > 75-Jährigen mit einer primärpräventiven Indikation.

Predicting changes in an aneurysm sac after endovascular abdominal aortic aneurysm repair

S. N. Furkalo, I. V. Khasyanova, E. A. Vlasenko

Kurzfassung: Möglichkeiten zur Prognostizierung der Dynamik des Aneurysmasacks nach Endoprothese der Bauchaorta. Hintergrund:

Im Rahmen von Studien wurden die Diagnostik und Stabilitätsprognose des Aneurysmasacks (AS) bei Patienten mit Bauchaorta-Aneurysma nach Aorta-Endoprothese je nach pathomorphologischen Veränderungen im Bereich des chirurgischen Zugangs durchgeführt. Eine morphologische Untersuchung der Arteria femoralis communis (AFC) wurde bei 38 Patienten (2 Frauen, 36 Männer) durchgeführt, das durchschnittliche Alter betrug $66,1 \pm 2,1$ Jahre.

Ergebnisse: Es wurden in 22 Fällen (57,8 %) direkte Anzeichen von Atherosklerose und in 14 Fällen (36,8 %) Anzeichen von degenerativen Veränderungen beobachtet. In 2 Fällen (5,26 %) dominierten im pathologischen Bild die Entzündungsreaktionen. Die statistische Analyse zeigte, dass eine stabile Beziehung zwischen der Art der morphologischen Veränderungen in der AFC-Wand und der Größe und Dynamik des AS nach Endoprothese besteht. Für atherosklerotische Veränderungen ist eine Reduktion des AS auf 77,7% typisch, während die Reduktion des AS bei degenerativen Veränderungen nur in 28,7 % beobachtet wurde. Bei 64,2 % fehlen Änderungen des Sackes oder der Sack hatte sich vergrößert.

Zusammenfassung: Die morphologischen Studien an der AFC-Wand bei Patienten schlussfolgern, dass die Wahrscheinlichkeit der Reduktion des AS nach der Endoprothese im Falle der vorherrschenden atherosklerotischen Veränderungen in den Gefäßwänden um das 16,5-Fache – OR 16,5 (2,79–97,68) steigt. Degenerative Veränderungen haben eine ungünstige Prognose. Die Wahrscheinlichkeit der AS-Reduktion wird um 94 % verringert AM–OR = 0,06 (0,01–0,36).

Schlüsselwörter: Aneurysma der infrarenalen Bauchaorta, Endoprothese, Aorta, Endoleak

Abstract: Background: The aim of this study is to predict the aneurysm sac condition using the analysis of morphological studies of the anterior wall of the common femoral artery.

Materials and Methods: In this study, a method for diagnosing and predicting the stability of aneurysm sac in patients with abdominal aortic aneurysms after endovascular aortic aneurysm repair, depending on the type of pathomorphological changes at the surgical access site, was used. The morphological study of the common femoral artery (CFA) was performed in 38 patients. The average age of patients was 66.1 ± 2.1 , including 2 women and 36 men. The sum-

mary of the obtained results showed that in 22 cases (57.8%) there were direct signs of atherosclerosis, in 14 cases (36.8%) – manifestations of dystrophic changes and in 2 cases (5.26%) inflammatory reactions dominated among the pathologies.

Results: Statistical analysis showed that there was a stable and significant relationship between the nature of morphological changes in the CFA walls and the aneurysm sac (AS) size after endovascular repair. In atherosclerotic changes, a decrease in the AS size was observed in 77.7% of cases, while in degenerative changes, the AS size decreased in 28.7% of cases only, and in 64.2% of cases, changes were absent or the sac size was increased.

Conclusion: Therefore, the morphological studies of the CFA walls in patients showed that in prevailing atherosclerotic changes in the artery walls, the probability of the AS size reduction after endovascular repair increased by 16.5 times – OR-16.5 (2.79–97.68). In dystrophic changes, the prognosis was unfavourable – the probability of the AS size reduction decreased by 94% – OR = 0.06 (0.01–0.36). **Z Gefäßmed 2020; 17 (1): 8–13.**

Key words: infrarenal abdominal aortic aneurysm, endovascular aortic aneurysm repair, endoleak

Abbreviations

AAA = abdominal aortic aneurysm
AS = aneurysm sac
CFA = common femoral artery
EVAR = endovascular aneurysm repair
IEM = internal elastic membrane
SMC = smooth muscle cells

Introduction

Endovascular aneurysm repair (EVAR) of infrarenal abdominal aortic aneurysm (AAA) is one of the high-tech, less traumatic and advanced surgical techniques. The continuous improvement of surgical equipment and development of more advanced vascular prothesis have significantly reduced perioperative mortality, injury and rehabilitation time [1, 2]. The share of endovascular aneurysm repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm in the developed European countries and

Americas is about 70% of all surgical interventions for infrarenal abdominal aortic aneurysm (AAA) [3].

Endovascular abdominal aortic aneurysm repair is a highly-technological and rapidly developing trend in the treatment of patients with abdominal aortic aneurysms (AAA) [4, 5]. With the development of endovascular equipment and clinical experience, the indications for this intervention are gradually expanding [6]. Due to this fact, a number of patients with AAA, for whom the only option was a traditional surgical correction, have an option of treatment using less traumatic mini-invasive techniques [7–9]. This is especially important for elderly patients with concomitant comorbidities and, consequently, increased risks related to surgical intervention.

At the same time, the results of long-term observations of patients after endovascular aortic repair showed the need for continuous monitoring and repeated interventions, compared to patients undergoing traditional surgical procedure [10, 11]. The results of the EVAR-1 and EVAR-2-studies directly show an increased frequency of aneurysm-related complications during a long-term follow-up (more than 10 years) [12]. Despite the fact that the above studies summed up the experience of endovascular interventions which was obtained at the initial stages of clinical use of the technique, using older and less advanced generations of endovascular equipment, these results caused a certain discussion in the medical circles, putting into question a long-term advantage of endovascular abdominal aortic aneurysm repair [13].

Received: May 14, 2019; accepted: May 28, 2019; Pre-Publishing Online: August 16, 2019.

From the Department of Endovascular Surgery and Interventional Radiology, Kyiv, Ukraine

Correspondence to: Sergey N. Furkalo, A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation, 03680, 30 Heroiv Sevastopolia Str., Kyiv, Ukraine; e-mail: furkalosn@gmail.com

It is obvious that late complications, endoleaks and a tendency toward aneurysm sac enlargement do not occur in all patients and most patients have stable long-term effects, confirmed by special studies, over 10–15 years [14, 15]. Therefore, a prognostic assessment of the patients' condition and a possibility to identify patients with predicted long-term outcomes of endovascular repair, as well as identification of parameters indicating supposedly negative long-term effects of endovascular techniques, is of paramount importance in the practice of vascular surgery [16–18].

The purpose of this study is to predict the aneurysm sac condition using the analysis of morphological studies of the anterior wall of the common femoral artery.

Materials and Methods

This study is based on the analysis of the treatment results in 110 patients who underwent EVAR of AAA from November 2005 to November 2015 in the SE O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology of the NAMSU Kyiv.

During the study, the method of life-time diagnosis of the pathological process in the aortic wall associated with aortic aneurysms, was used [19]. During endovascular repair, the CFA anterior wall is accessed using traditional surgery to insert a stent-graft through it under X-ray control. When the artery is closed with sutures, the surgeon has the opportunity to take the material for the morphological study of the vascular wall. The biopsy of the CFA anterior wall was performed before its suturing after implantation of the stent. Hypothetically, changes in the CFA wall reflect the aortic wall condition in the area of the aneurysm sac. For a morphological study, the obtained samples were treated according to the generally accepted method, stained with hematoxylin and eosin and studied under the optical microscope with a magnification of eyepiece 10, objective 20.

Morphological studies of the CFA walls were performed in 38 patients with infrarenal AAA. Mean age of the patients was 66.1 ± 2.1 years, including 2 women and 36 men. At the time of intervention, mean AS size did not show statistically significant differences ($p = 0.448$) and was: 55.4 ± 1.5 mm in the group of predominant atherosclerotic changes, 53.4 ± 1.9 mm in predominant dystrophic changes and 59.0 ± 2.0 mm in the group of predominant inflammatory changes. The obtained material was fixed in 10% neutral formalin solution. After routine histological treatment, 4–5 micron sections were cut from paraffin blocks and stained with hematoxylin and eosin; the collagen fibers were stained using the Van Gieson's stain and the elastic fibers using the Weigert method; the Schick test was performed.

The histological preparations were described according to our own scheme: there were changes in intima, internal elastic membrane (IEM), tunica media and tunica adventitia. In general, a degree of preservation of the CFA wall normal structures was estimated. In intima, thickness, presence of endothelium, peculiarities of the intercellular matrix and presence of dissection were studied. The appearance of the internal elastic membrane, maintaining of its structure and orientation of elastic membranes were described. In tunica media, changes in thickness, nature of degenerative changes in smooth muscle cells

Table 1. Distribution of patients by the nature of changes in the CFA wall

Nature of predominant morphologic changes	Number, (%)	Age, years ($M \pm m$)	P (F)
Atherosclerotic	22 (57.9)	66.8 ± 2.2	F = 0.17 p = 0.846
Dystrophic	14 (36.8)	65.7 ± 1.9	
Inflammatory	2 (5.3)	67.5 ± 2.5	
Total	38 (100)	66.1 ± 2.1	

and elastic membranes, as well as presence of cysts, hemocapillaries and slit-like blood vessels were examined. In tunica adventitia, a degree of its sclerosis, presence of vascular reactions and severity of inflammatory infiltration were investigated.

The studied preparations were photographed. The CFA wall structures from different biopsies were compared regarding postoperative changes in the AS size and the presence or absence of endoleaks.

Results and Discussion

Based on prior histologic analysis of biopsy samples, three main types of pathological changes were identified: atherosclerotic lesions of the vessel wall, dystrophic changes without direct signs of atherosclerosis and inflammatory infiltration of the vessel wall (Table 1).

There were no significant differences in age in the groups with different pathological changes in the FCA wall. The cases of atherosclerosis were cases when biopsy revealed direct morphological signs of atherosclerosis with the presence of various types of atherosclerotic plaques. There were 22 cases. In the group with predominant dystrophic wall damage, there were no direct morphological signs of atherosclerosis. In this group, the biopsy showed mild sclerosis, as well as areas of dysplasia of the smooth muscle cells (SMC), areas of fibro-muscular dysplasia, dissection and cysts. This group included 14 cases. In 2 cases, the signs of acute and sub-acute inflammatory reaction dominated among pathological changes, indicating the presence of aortic arteritis. Such division was found feasible in the course of the study and for the assessment of changes in the AS size during a long-term follow-up.

Morphological results obtained during the study of the CFA wall were extrapolated to the aortic walls and aneurysm. We consider this reasonable, as many studies confirm systemic nature of large arteries involvement. It should be noted that the division into atherosclerotic and dystrophic changes is rather conventional and is necessary for the analysis of the material obtained during biopsy. The absence of direct evidence of atherosclerosis in biopsy samples does not exclude its presence in neighbouring, non-examined sites [20, 21]. In addition, the above mentioned severe degenerative changes in the aortic wall may be observed in combination with atherosclerosis.

In primary histological studies of biopsy samples, all layers of the CFA wall were expected without significant structural damage, as the macroscopic analysis showed intact artery walls in the area of biopsy. However, the first results showed significant

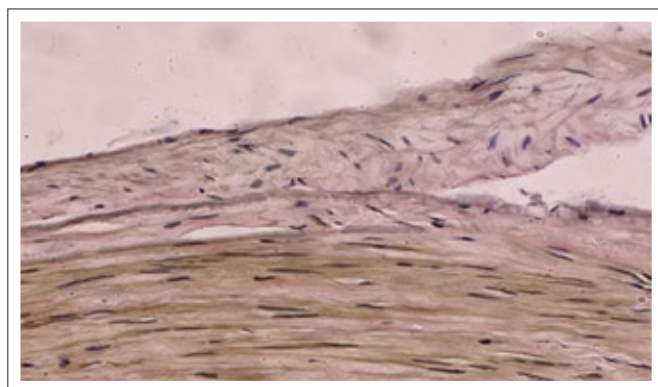


Figure 1. CFA wall. Moderate intimal fibroplasia, individual SMCs, slight connective tissue swelling and sclerosis. Cell separation and exfoliation. Van Gieson staining (x200).

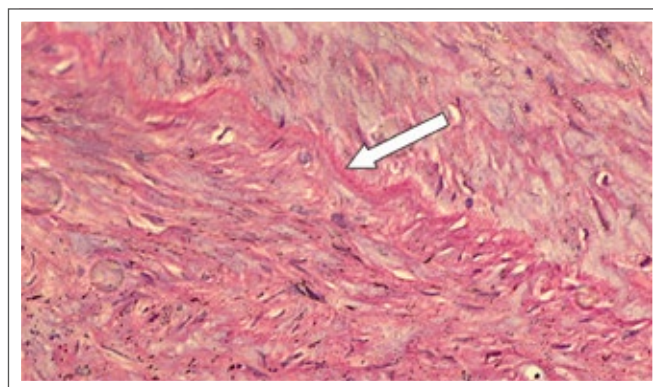


Figure 3. CFA wall. Severe IEM (indicated by the arrow). Intima and media sclerosis. Van Gieson staining (x200).

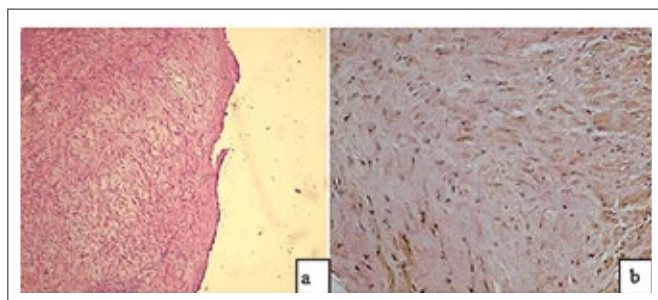


Figure 2. CFA wall. (a) Intimal hyperplasia, SMC proliferation, focal myxomatosis. Hematoxylin and eosin staining (x100); (b) edema, moderate fibroplasia, intimal sclerosis, SMC dystrophy. Van Gieson staining (x200).

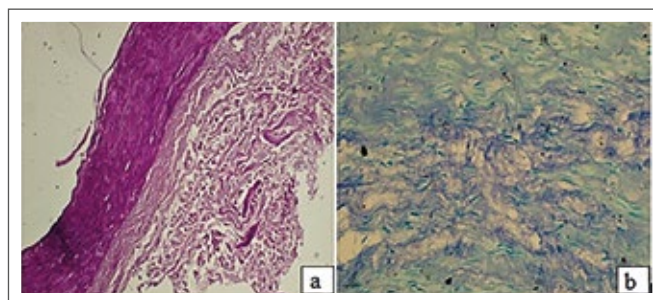


Figure 4. CFA wall. (a) Thinning and sclerosis of the vessel wall, adventitious sclerosis. Schiff (PAS) reaction (x40); (b) lysis of SMCs and elastic membranes with cysts. Azure II and eosin staining (x400).

degenerative changes in the CFA wall, involving all layers of the vessel walls (intima, IEM, tunica media, tunica adventitia and surrounding cellular tissue) in most cases.

In addition, pathological signs and their rates in different patients were different, which created a polymorphic and rather individualized picture in each individual case. Therefore, it was considered appropriate to determine the morphological semiotics of lesions in each structural element of the CFA wall while describing and evaluating the material.

Pathological changes in the intima were present in several variants. In the first variant, the intima had an ordinary thickness, was well differentiated with uniformly arranged SMCs, the intercellular matrix had moderate volume, homogeneous, stained pink, and had a relatively dense layer of flattened endothelial cells. However, this condition of the intima was observed only in one of the observations. In the second variant, the intima is thinned, unevenly scleroid (moderate intimal fibroplasia), exfoliated from the inner elastic membrane, edema of the extracellular matrix is observed, the SMC is disorganized, the endothelium is differentiated as individual flattened cells (Fig. 1).

In the following variant (Fig. 2), the intima is uneven, focally thickened, with edema, fibrosis and myxomatosis areas. In some cases, collagen fibers form foci with SMCs with small nuclei and pronounced dystrophic changes. In some cases, the intima is not differentiated at all, as it merges with the sclerotic medium sheath. In each case, changes of various severity and their various combinations can be observed. These are the main signs of intimal structure disorders.

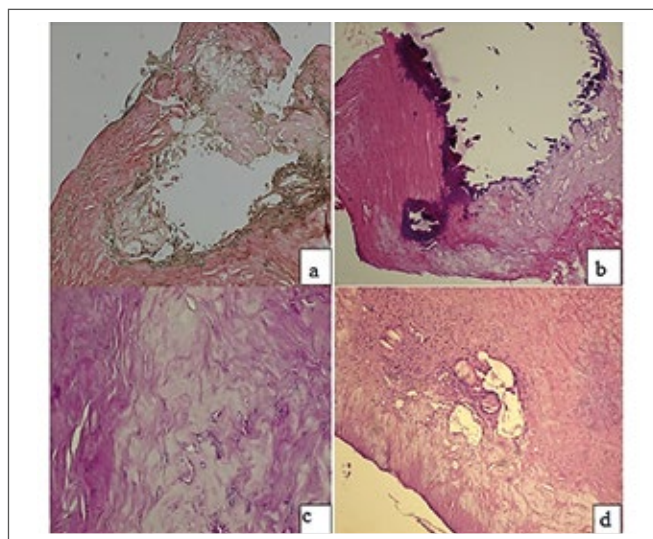


Figure 5. CFA wall. (a) Atheromatous plaque. Van Gieson staining (x100); (b) atheromatosis and calcification associated with sclerosis of the media. Schiff (PAS) reaction (x100); (c) lipid plaque in the wall of the CFA, neoangiogenesis. Schiff (PAS) reaction (x200); (d) atherosclerotic plaque with inflammatory infiltration. Hematoxylin and eosin staining (x100).

In some cases, the internal elastic membrane with a relatively clear structure was preserved (Fig. 3). In several cases, its full or partial fragmentation, swelling, uneven thickness, splitting of fibers, areas of intima detachment or its complete absence were observed.

The most severe pathological changes were observed in the medium sheath. The most common changes include sclerosis

Table 2. Dependence of AS volume changes on the type of morphological changes in the wall of the common femoral artery

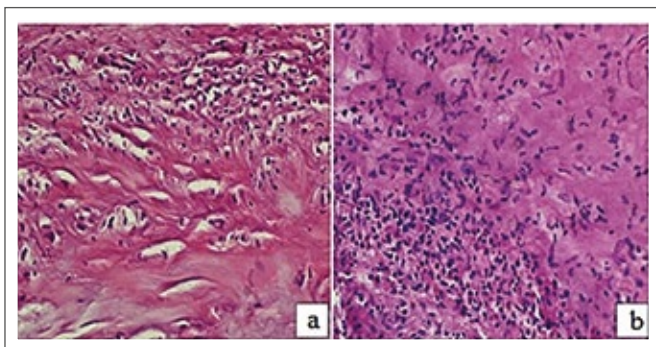
Wall changes	Aneurysm sac shrinkage (in %)	P (F)
Atherosclerotic	-20.38 ± 2.79	F = 10.32 p = 0.0003
Inflammatory	-10.9 ± 1.6	
Dystrophic	-0.17 ± 3.3	
Total	-13.16 ± 2.52	–

and thinning of the medium sheath, dystrophic changes of SMCs with edema and cell lysis and cysts, sclerosis, disorganization and disorientation of SMCs and elastic membranes. Different sclerosis areas (diffuse, linear, reticular, with vortex and nodules) were observed. Focal proliferation of small capillaries located separately, as chains or clusters; areas of stratification of various sizes, foci of fragmentation and lysis of elastic membranes with the formation of cysts could be observed in the vessel wall at different levels. As a result of the SMC dystrophy and diffuse sclerosis, the artery wall resembled the structure of cartilage in density and structure in some areas (Fig. 4, 5). Some of these signs were typical of fibromuscular dysplasia, and some of them were characteristic of stratification and pathological deformations.

Atherosclerotic lesions had a significant frequency and were observed in more than half of the studied biopsy specimens. These include lipid, atheromatous, fibrous plaques, areas of mucoid degeneration and calcification, sometimes with perifocal minor lymphohistiocytosis infiltration (Fig. 5). In some cases, thrombotic layers were observed.

In adventitia and in the surrounding tissue, the pathological changes were fairly uniform. Severe sclerosis in combination with numerous sclerosed capillaries, dilation and congestion of the veins, expansion of lymphatic collectors and lymphostasis dominated. In most cases, diffuse, diffuse and focal, pericapillary lymphoid infiltration, lymphoid nodules were observed in adventitia. In two cases, areas of acute inflammation were found in the biopsy specimens of arterial walls with fibrosis (Fig. 6), which was regarded as a manifestation of aortoarteritis.

A generalization of the results showed that a complex of fairly uniform morphological changes was found in biopsy specimens, but direct signs of atherosclerosis were confirmed in 22 cases (57.8%). In 14 cases (36.8%), there were no direct signs

**Figure 6.** CFA wall. (a, b) Areas of acute inflammation in the vessel walls, vessel wall sclerosis. Schiff (PAS) reaction (x40).

of atherosclerosis, but lamination areas, fibromuscular dysplasia areas and other manifestations of dystrophic changes were observed. In one case, dystrophic changes were observed in combination with leiomyoma. In 2 cases (5.26%), acute inflammatory reactions dominated the pathological pattern.

Based on the results of histopathological studies, the links between changes in the CFA wall and the dynamics of AS changes in the preoperative, early and late postoperative period were analysed. The dependence of the changes in AS size, when morphological characteristics of the CFA walls were preoperatively monitored in patients, is presented in Table 2.

The statistical analysis showed that there is a stable reliable correlation between the nature of the morphological changes in the CFA wall and the changes in the AS size after the endoprosthesis. Atherosclerotic changes are characterized by a decrease in AS volume of 77.7%, while a decrease in AS volume is observed with dystrophic changes without signs of atherosclerotic lesion only in 28.7%, and changes in the sac size are absent or the sac increases in 64.2%.

It can be considered a proven fact that in cases with severe atherosclerotic changes in biopsy, the frequency of leakage is less compared to dystrophic changes [22, 23]. This gives reasons for a more detailed study of the correlation of these patterns to explain and create a therapeutic prognostic model in order to predict the possible unsatisfactory results of endoprosthetics in the form of blood leakage in AS based on the study of morphological changes in the CFA wall biopsies.

In the absence of the dynamics of AS changes, the morphological characteristics of the CFA wall are also not significantly different, except for individual cases with intimal edema and hyperplasia areas, an increase in the number of cystic formations and media stratifications, and a slight increase in the inflammatory response in adventitia.

Increased AS size cases had slightly different morphological characteristics according to their list and severity. Increased size was associated with increased size and number of cysts and stratification sites, signs of fibromuscular dysplasia and increased inflammatory response in adventitia. These signs can be arranged in the following order by their significance: 1) increased inflammatory reaction in adventitia with edema, severe microangiomas and lymphocytic focal and diffuse infiltration; 2) signs of fibromuscular dysplasia; 3) intimal edema and hyperplasia; 4) cystic formations and stratification in media.

Each of the above symptoms has a specific clinical significance. Thus, an increase in the inflammatory reaction in adventitia with edema, severe microangiomas, and lymphocytic focal and diffuse infiltration indicates that adventitia, which plays a significant form-reducing role in pathology of the vessels, loses rigidity and can be relatively easily deformed under the influence of lateral pressure.

Fibromuscular dysplasia is an independent pathology with systemic lesions of large vessels or can be observed as an element of a local dystrophic process [24]. In the presence of

fibromuscular dysplasia, the vessel wall also loses its elastic properties and can be deformed under pressure. Intimal edema and hyperplasia are most likely the evidence of tissue reaction and reorganization of the vessel wall under the conditions of abnormal blood pressures in the great vessels.

Cystic formations and media stratification also suggest the loss of elastic properties of the vessel wall and, accordingly, opportunities for the appearance of pathological deformities. It also leads to a decrease in the vessel wall resistance under the influence of pathogenic factors (pressure, endoprosthetics), to the possibility of the formation of various protrusions and microaneurysms in the endoprosthetics area.

It is known from the literature that the above-mentioned morphological characteristics of the vessel wall in the conditions of development of aneurysms of the abdominal aorta are systemic [25]. The prognostic assessment of the probability of finding favourable dynamics (decreased bag) for various types of dominant changes in the blood vessel walls is shown in Figure 7.

Taking into account the systemic nature of changes in the arterial walls of the elastic type, the correlation between the morphology of the anterior CFA wall and AS dynamics after operations was clearly proved, regardless of other adverse factors (outflow endoleaks were detected during control angiography or ultrasound scan before discharge). In addition, we analysed the dynamics of the aorta diameter at the intervisceral level and its relationship with the pattern of histopathological changes in the arterial CFA walls (Tab. 3).

The analysis of the obtained data confirmed the significance of the differences with a tendency toward an increased diameter of the aorta, proximal to the place of prosthesis fixation in patients with predominant dystrophic changes in the arterial walls. This observation confirms the etiology of concomitant aneurysms of the thoracic aorta, popliteal, coronary and other arteries found in approximately 10% of patients with infrarenal AAA.

Conclusions

This study demonstrated that, in predominant atherosclerotic changes in the artery walls, the probability of a successful re-

Table 3. Changes in aortic diameter at the intervisceral level in patients with different patterns of histopathological changes in the anterior CFA wall

Pattern of predominant morphological changes	Quantity, (%)	Changes in diameter, after 3–5 years, (M ± m)	P (F)
Atherosclerotic	22 (57.9)	-1.7 ± 0.2	F = 52.62
Dystrophic	14 (36.8)	+3.2 ± 0.7	p = 0.0001
Inflammatory	2 (5.3)	+0.6 ± 0.3	

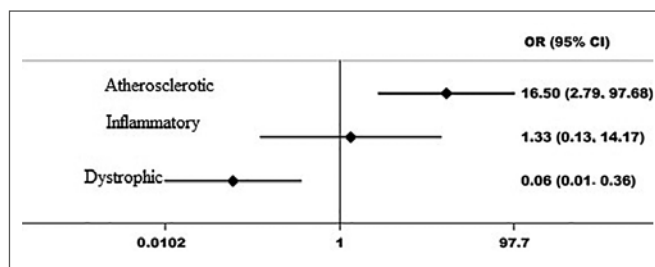


Figure 7. Prognostic assessment of the probability of finding favourable changes (decreased AS) with various types of dominant changes in the vessel walls (estimation of the odds ratio – OR). Source: Compiled by the authors.

sult, i.e. AS size reduction, increased 16.5 times – OR = 16.5 (2.79–97.68). In inflammatory processes, this assessment was uncertain and statistically insignificant. In dystrophic changes, the prognostic assessment was unfavourable – the probability of favourable changes (AS size reduction) decreased by 94% – OR = 0.06 (0.01–0.36).

In addition, depending on the nature of changes in the walls of large arteries of the elastic type, we observed different changes in the intervisceral aortic diameter, which might also be a predictor of both most prognostically significant endoleaks and the possibility of aneurysmal changes in the thoracic aorta and large arteries of elastic type.

The severity of aortic calcinosis, provided that its prevalence does not exceed 50% of the circumference in the sites of prosthesis implantation, mainly depends on the age of the patient and has no statistically significant differences in patients with different histopathological changes in the CFA.

Conflict of interest

Authors have no conflict of interest.

References:

- Ali MM, Flahive J, Schanzer A, et al. In patients stratified by preoperative risk, endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms has a lower in-hospital mortality and morbidity than open repair. *J Vasc Surg* 2015; 61: 1399–407.
- Gillum RF. Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1289–98.
- Nikulnikov PI, Likunov AV, Ratushnyuk AV, et al. Surgical treatment of abdominal aortic aneurysm rupture. Actual problems of medical medicine. *Bull Ukr Med Stomat Acad* 2009; 9: 318–20.
- Arko FR. Considerations beyond anatomy to best manage aortic disease: the benefits of endoanchors. *Endovascular Today* 2016. <https://evtoday.com/2016/06/supplement2/considerations-beyond-anatomy-to-best-manage-aortic-disease-the-benefits-of-endoanchors/> (last seen 06.06.2019).
- Schanzer A, Messina L. Two decades of endovascular abdominal aortic aneurysm repair: enormous progress with serious lessons learned. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e000075.
- De Martino RR, Goodney PP, Nolan BW, et al. Optimal selection of patients for elective abdominal aortic aneurysm repair based on life expectancy. *J Vasc Surg* 2013; 58: 589–95.
- Al-Jubouri M, Comerota AJ, Thakur S, et al. Reintervention after EVAR and Open Surgical Repair of AAA. A 15-Year Experience. *Ann Surg* 2013; 258: 652–8.
- Burkitbaiev JK, Abdrakhmanova SA, Savchuk TN, Zhiburt EB. The implementation of nat-screening of infections in blood donors of the republic of Kazakhstan. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* 2017; 3: 154–6.
- Baimbetov AK, Rzaev FG, Nardaya ShG, et al. New trends in interventional arrhythmology: experience of two centers in cryoablation of atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2018; 92: 5–10.
- Homoliak IV, Nikulnikov PI, Likunov OV, et al. State of the system of neutrophil granulocytes as a risk factor for post-operative complications in abdominal aortic aneurysms. *Heart Blood Vessels* 2015; 3: 80–5.
- Robinson WP, Schanzer A, Aiello FA, et al. Endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms does not reduce later mortality compared with open repair. *J Vasc Surg* 2016; 63: 617–24.
- Nordon IM, Karthikesalingam A, Hinchliffe RJ, et al. Secondary interventions following endovascular aneurysm repair (EVAR) and the enduring value of graft surveillance. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39: 547–54.
- Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010; 362: 1863–71.
- De Basso R, Sandgren T, Ahlgren ÅR, et al. Increased cardiovascular risk without generalized arterial dilating diathesis

in persons who do not have abdominal aortic aneurysm but who are first-degree relatives of abdominal aortic aneurysm patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2015; 42: 576–81.

15. De la Motte L, Falkenberg M, Koelemay MJ, et al. Is EVAR a durable solution: indications for re-interventions. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2018; 59: 201–12.

16. Dangas G, O'Connor D, Firwana B, Brar S, Ellozy S. Open versus endovascular stent graft repair of abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis of randomized trials. *JACC. Cardiovasc Intervent* 2012; 5: 1071–80.

17. Baimbetov AK, Bizhanov KA, Yergeshov KA, et al. Immediate results of pulmonary veins entries cryoablation of patients with atrial fibrillation. *Z Gefäßmed* 2018; 15: 11–6.

18. Herrmann F, Pesenatto GG, Goldani E, Silva JB. The use of alternative experimental models on microsurgery technique's training for medicine undergraduate students. *Periodico Tche Química* 2017; 14: 117–22.

19. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. The Aneurysm Detection and Management Study Screening Program Validation Cohort and Final Results. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1425–30.

20. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014; 35: 2873–926.

21. Tuveson V, Löfdahl HE, Hultgren R. Patients with abdominal aortic aneurysm have a high prevalence of popliteal artery aneurysms. *Vasc Med* 2016; 21: 369–75.

22. Maras D, Lioupis C, Moulakakis KG. Giant abdominal aortic aneurysms: clinical and technical considerations. *Acta Chir Belg* 2009; 109: 376–80.

23. Stather PW, Sidloff D, Dattani N, et al. Systematic review and meta-analysis of the early and late outcomes of open and

endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2013; 100: 863–72.

24. Goyal A, Keramati AR, Czarny MJ, et al. The genetics of aortopathies in clinical cardiology. *Clinical Medicine Insights. Cardiology* 2017; 11: 1179546817709787.

25. Abdul-Hussein H, Hanemaaijer R, Kleemann R, et al. The pathophysiology of abdominal aortic aneurysm growth: corresponding and discordant inflammatory and proteolytic processes in abdominal aortic and popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 2010; 51: 1479–87.

2. Nationaler Kongress zur kritischen Extremitätenischämie

4. und 5. Juni 2020

Hilton Hotel Düsseldorf

<https://www.cli-kongress.de/>

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 niedrig-dosierter antiinflammatorisch und antineoplastisch wirksamer Substanzen 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 infragenualen 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 abgeblasenem 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 infragenualer PAVK der Therapie mittels Paseo 18 Lux DCB vs. Paseo 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 infragenualer 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 Paseo 18 Lux DCB ein geschütztes Pipettier-Verfahren zur Anwendung kommt, das eine homogene Beschichtung des Ballons sicherstellt. Gegenüber früheren Studien zur DCB-Behandlung infragenualer 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 infragenuale Arterien, der somit den Unterschied zwischen DCB und POBA nivellieren würde, als mitursächlich für den fehlenden Performance-Benefit des DCB diskutiert.

Rezent wurden jetzt die Daten des Lutonix BTK RCT publiziert [59]: Im Rahmen dieser multizentrischen Studie wurden 442 Patienten mit infragenualer 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 Intrapopliteale Drug-eluting Angioplasty versus Stenting (IDEAS-) Studie randomisierte 50 Patienten mit intrapoplitealer 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 kontrollierten 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, Tamsirolimus 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, et al. 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: 1386–92.
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. Mwapatayi 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 SV, 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 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.

THE LOWER THE BETTER:
Jetzt Repatha®
und wirksam LDL-C senken!¹

Effektiver Gefäßschutz
mit Repatha®, um weitere
kardiovaskuläre Ereignisse
zu verhindern^{2,3}



AMGEN®
Cardiovascular

1. Giugliano RP et al. Lancet. 2017; 390: 1962–71
2. Veröffentlichte Repatha® Fachinformation. Fachkurzinformation siehe Seite 26
3. Nicholls et al. JAMA. 2014; 311: 1870–882
AT-P-145-0618-065818(2)

 **Repatha®**
(evolocumab)

■ Risk of death and amputation with use of Paclitaxel-coated balloons in the infrapopliteal arteries for treatment of critical limb ischemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Katsanos K, et al. *J Vasc Interv Radiol* 2020;31: 202–12.

Abstract

A formal systematic review and study-level meta-analysis of randomized controlled trials investigating treatment of the infrapopliteal arteries with paclitaxel-coated balloons compared with conventional balloon angioplasty for critical limb ischemia (CLI) was conducted. Medical databases and online content were last screened in September 2019. The primary safety and efficacy endpoint was amputation-free survival defined as freedom from all-cause death and major amputation. Target lesion re-

vascularization (TLR) constituted a secondary efficacy endpoint. Summary effects were synthesized with a random-effects model. Some 8 randomized controlled trials with 1,420 patients (97% CLI) were analyzed up to 1 year follow-up. Amputation-free survival was significantly worse in case of paclitaxel (13.7% crude risk of death or limb loss compared to 9.4% in case of uncoated balloon angioplasty; hazard ratio 1.52; 95% confidence interval: 1.12–2.07, $p = .008$). TLR was significantly

reduced in case of paclitaxel (11.8% crude risk of TLR versus 25.6% in control; risk ratio 0.53; 95% confidence interval: 0.35–0.81, $p = 0.004$). The harm signal was evident when examining the high-dose (3.0–3.5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) devices, but attenuated below significance in case of a low-dose (2.0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) device. Actual causes remain largely unknown, but non-target paclitaxel embolization is a plausible mechanism.

Kommentar

Nach Publikation der Meta-Analyse zur erhöhten Langzeitsterblichkeit nach 2–5 Jahren bei der Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Ballons und Stents für femoropopliteale endovaskuläre Interventionen vor einem Jahr, veröffentlichten Katsanos und Mitarbeiter nun kürzlich eine ähnliche Analyse nach infrapoplitealer Intervention bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie. Auch hier wurde ein Mortalitätssignal identifiziert, allerdings zu einem deutlich früheren Zeitpunkt nach 6–12 Monaten. Die Studie wurde von Experten aufgrund methodischer Mängel massiv kritisiert. Weiterhin ist unklar, welcher Pathomechanismus für dieses überraschende Sicher-

heitssignal verantwortlich sein könnte. Insbesondere wurde in keiner Analyse nach femoropoplitealer Intervention eine außergewöhnliche Häufigkeit spezieller Todesarten festgestellt

■ Praxisrelevanz

Da die Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Ballonen für infrapopliteale Interventionen in der klinischen Routine kaum eine Rolle spielt, wird sich vorerst wenig durch diese neue Meta-Analyse ändern. Es bleibt abzuwarten, wie weit sie einen Einfluss auf laufende Studien haben könnte.

■ Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial

Notten P, et al. *Lancet Haematol* 2020; 7: e40–e49.

Abstract

Background: Early thrombus removal might prevent post-thrombotic syndrome by preserving venous function and restoring flow. Previous trials comparing additional catheter-directed thrombolysis to standard treatment showed conflicting outcomes. We aimed to assess the benefit of additional ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis for the prevention of post-thrombotic syndrome compared with standard therapy in patients with iliofemoral deep-vein thrombosis.

Methods: We did a multicentre, randomised, single-blind, allocation-concealed, parallel group, superiority trial in 15 hospitals in the Netherlands. Patients aged 18–85 years with a first-time acute iliofemoral deep-vein thrombosis and symptoms for no more than 14 days were randomly assigned (1:1) to either standard treatment with additional ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis or standard treatment alone. Randomisation was done with a web-based automatic pro-

gramme and a random varying block size (2–12), stratified by age and centre. Standard treatment included anticoagulant therapy, compression therapy (knee-high elastic compression stockings; 30–40 mmHg), and early ambulation. Additional ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis was done with urokinase with a starting bolus of 250 000 international units (IU) in 10 mL NaCl followed by a continuous dose of 100 000 IU/h for a maximum of 96 h through the Ekos

Endowave-system. Adjunctive percutaneous transluminal angioplasty, thrombosuction, or stenting was performed at the discretion of the physician who performed the intervention. The primary outcome was the proportion of patients with post-thrombotic syndrome at 12 months diagnosed according to the original Villalta criteria—a Villalta-score of at least 5 on two consecutive occasions at least 3 months apart or the occurrence of venous ulceration—and was assessed in a modified intention-to-treat population of all randomly assigned patients who passed screening and started treatment. The safety analysis was assessed in the same modified intention-to-treat population. This study is complete and is registered at ClinicalTrials.gov, NCT00970619.

Findings: Between May 28, 2010, and Sept 18, 2017, 184 patients were randomly assigned to either additional ultrasound-accelerated catheter-direct-

ed thrombolysis (n = 91) or standard treatment alone (n = 93). Exclusion because of screening failure or early withdrawal of informed consent resulted in 77 patients in the intervention group and 75 in the standard treatment group starting allocated treatment. Median follow-up was 12.0 months (IQR 6.0–12.0). 12-month post-thrombotic syndrome occurred in 22 (29%) patients allocated to additional treatment versus 26 (35%) patients receiving standard treatment alone (odds ratio 0.75 [95% CI 0.38 to 1.50]; p = 0.42). Major bleeding occurred in four (5%) patients in the intervention group, with associated neuropraxia or the peroneal nerve in one patient, and no events in the standard treatment group. No serious adverse events occurred. None of the four deaths (one [1%] in the intervention group vs three [4%] in the standard treatment group) were treatment related.

Interpretation: This study showed that additional ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis does not change the risk of post-thrombotic syndrome 1 year after acute iliofemoral deep-vein thrombosis compared with standard therapy alone. Although this trial is inconclusive, the outcome suggests the possibility of a moderate beneficial effect with additional ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis. Further research is therefore warranted to better understand this outcome in the context of previous trials, preferably by combining the available evidence in an individual patient data meta-analysis.

Funding: The Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw), Maastricht University Medical Centre, BTG-Interventional Medicine.

Kommentar

Die hier vorgestellte Studie ist nun die dritte größere Untersuchung (nach der CaVenT- und ATTRACT-Studie) zur Rolle einer zusätzlichen pharmakomechanischen Katheter-gesteuerten Thrombolyse bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose im Vergleich zur Standardtherapie (Antikoagulation, Kompressionstherapie). Ähnlich zu den Ergebnissen der ATTRACT-Studie zeigte sich kein zusätzlicher Nutzen der interventionellen Therapie in Hinblick auf das Risiko, ein postthrombotisches Syndrom nach einem Jahr zu entwickeln.

Praxisrelevanz

Weiterhin kann aus der derzeitigen Datenlage keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden, eine zusätzliche pharmakomechanische Katheter-gesteuerte Thrombolyse bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose durchzuführen. Eine derartige Therapie sollte nur in ausgewählten Einzelfällen in Zentren mit viel Erfahrung nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

■ Nitinol stent versus bypass in long femoropopliteal lesions: 2-year results of a randomized controlled trial

Enzmann FK, et al. *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12: 2541–9.

Abstract

Objectives: This study sought to compare patency rates and clinical outcomes of nitinol stents and primary vein bypass in long femoropopliteal lesions.

Background: An endovascular-first strategy for long femoropopliteal lesions is widely recommended without sufficient data comparing it with bypass surgery. Nitinol stents are widely used as the standard endovascular therapy.

Methods: A single-center randomized controlled trial was performed with the primary endpoints of technical success, primary and secondary patency. Secondary endpoints were limb salvage,

survival, complications, and clinical improvement.

Results: A total of 110 limbs (55 per group) in 103 patients were treated. Baseline and lesion characteristics were similar, with a mean lesion length of 276 mm. Critical limb threatening ischemia was the indication for treatment in 49% of limbs in both groups. Technical success was achieved in 87% in the stent group. During a 2-year follow-up, patency rates, limb salvage, survival and complications showed no significant differences between both groups. At 24 months, primary and secondary patency rates for the stent group were 60%

and 72% versus 56% and 73% in the bypass group, respectively. Clinical improvement was significantly better in the bypass group.

Conclusions: There were no significant differences regarding patency rates, limb salvage, survival, or complications after 2 years. Technical success and clinical improvement in the bypass group were significantly better, but the promising results of the stent group suggest that an endovascular-first strategy for femoropopliteal lesions up to 30 cm may be reasonable. Mid- as well as long-term results need to be awaited.

Kommentar

Die hier vorgestellte Publikation aus dem Universitätsklinikum Salzburg stellt eine prädefinierte Interim-Analyse einer laufenden randomisierten Studie dar. Sie behandelt die Fragestellung,

Praxisrelevanz

Weiterhin besteht eine dürftige Datenlage aus randomisierten Studien, die eine endovaskuläre versus gefäßchirurgische Strategie – sowohl femoropopliteal wie auch infrapopliteal – vergleichen. Die randomisierte BASIL-Studie, bei der 452 Patienten mit infrainguinalen Stenosen bzw. Verschlüssen eingeschlossen wurden, zeigte im Langzeit-Follow-up keinen relevanten Unterschied. Allerdings muss hier festgehalten werden, dass sich insbesondere das Feld der endovaskulären Interventionen enorm weiterentwickelt hat und diese vor bald 20 Jahren erhobenen Daten und ihre Subgruppen-Analysen heute nur mehr bedingt aussagekräftig sind. Große laufende Studien, die derzeit bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie und infrainguinalen Verschlüssen durchgeführt werden (BASIL-2, BEST-CLI), stehen kurz vor Beendigung des Patienteneinschlusses, aussagekräftige Ergebnisse können in den nächsten Jahren erwartet werden.

ob eine endovaskuläre Revaskularisation mit modernen Stents oder eine gefäßchirurgische venöse Bypassanlage bei Patienten mit Rutherford-Stadium 3–6 und komplexen femoropoplitealen Läsionen (entsprechend TASC C oder D) zu bevorzugen ist. Es wurden 110 Extremitäten mit ähnlichen Läsionscharakteristika (mittlere Läsionslänge 276 mm) bei 103 Patienten 1:1 randomisiert. Circa die Hälfte der Patienten wurde im Rahmen einer kritischen Extremitätenischämie behandelt. Nach 24 Monaten zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen in Hinblick auf Offenheitsrate, Extremitätenerhalt, Überleben und Komplikationsrate. Die klinische Verbesserung war signifikant besser im Bypass-Behandlungsarm. Insgesamt ist für die Studie ein Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren geplant und es sollen 218 Patienten eingeschlossen werden.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Steiner

Klinik und Poliklinik für Angiologie

Universitätsklinikum Leipzig

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 20

E-Mail: sabine.steiner@medizin.uni-leipzig.de

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann
Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
LKH-Univ.-Klinikum Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: marianne.brodmann@medunigraz.at
thomas.gary@medunigraz.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/gefaessmedizin

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. G. Voss

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentlichung
von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie
einschlägigen Berichten aus dem In- und Aus-
land.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Au-
tor alle Rechte, insbesondere das Recht der weite-
ren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken
mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfah-
ren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen
einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urhe-
berrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht
ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen
ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustim-
mung des Verlages. Dies gilt insbesondere für
Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzun-
gen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung
und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag,
Funk- und Fernsehsendungen, in Magnetton-
verfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vor-
behalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-

schrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche
Namen im Sinne der Warenzeichen- und
Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrach-
ten wären und daher von jedermann benützt
werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Ap-
plikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr
übernommen werden. Derartige Angaben müs-
sen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall an-
hand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit
überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persön-
lichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unau-
gefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbe-
zeichnungen in der Regel die männliche Form
verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche
und männliche Personen gemeint.

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Fachkurzinformation

Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie** Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet: in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX13. Inhaber der Zulassung: Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/ Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Jänner 2020.

Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Die ZEITSCHRIFT FÜR GEFÄSSMEDIZIN veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die Erkrankungen der Gefäße betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen

oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Knur R. Karotisstenangioplastie mit Filterprotektion bei Patienten mit hohem Operationsrisiko: ein Erfahrungsbericht. Z Gefäßmed 2009; 6: 6–12.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

In allen anderen Fällen bestätigen die Autoren, dass die Rechteinhaber von der Nutzung Kenntnis genommen haben und die Abbildungen bzw. Tabellen oder Filmsequenzen zur Publikation in den Formaten „Print“ und „online“ freigegeben sind.

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis Pfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

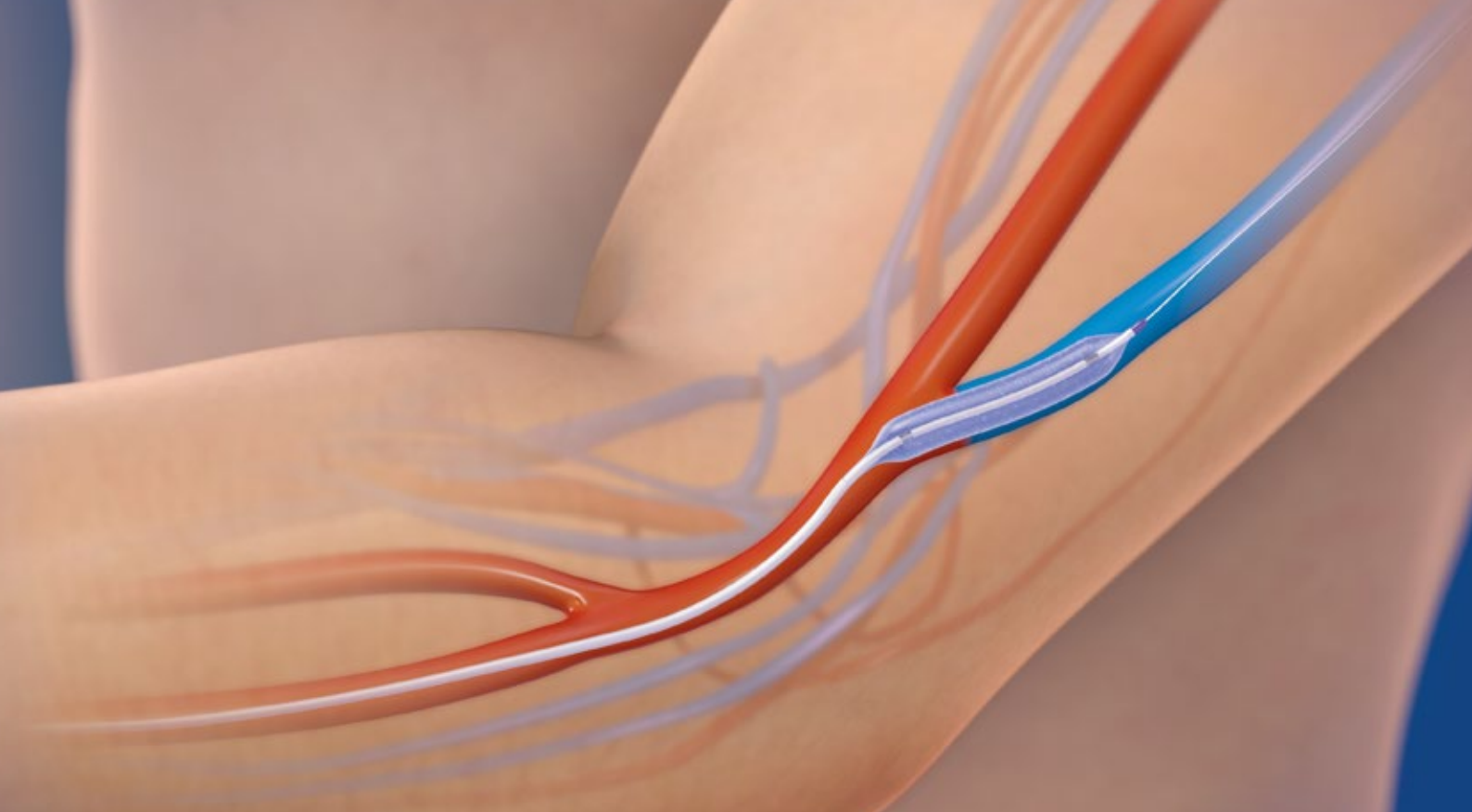
Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/11
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

www.kup.at/gefaessmedizin

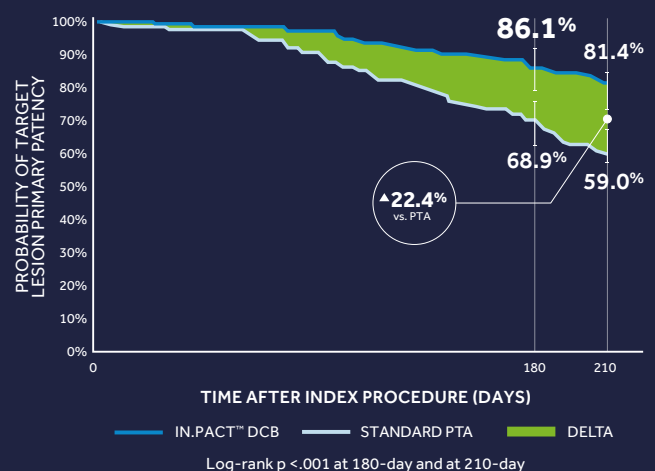


GET AHEAD OF AV FISTULA RESTENOSIS

IN.PACT™ Admiral™
drug-coated balloon (DCB).

In the largest randomized AV DCB study conducted*, our DCB reduced interventions by more than 56% over PTA¹, slowing the progression of stenosis and helping preserve the fistula for dialysis.

Highest reported primary patency
in an AV DCB study¹



* The largest global, randomized, AV fistula drug-coated balloon study conducted, with subjects from Japan, New Zealand, and the United States.

LEARN MORE: [medtronic.com/avDCB](https://www.medtronic.com/avDCB)

1. Holden, A. IN.PACT AV 6-month results. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE). Barcelona, Spain, 2019.

Target Lesion Primary Patency Rate: Defined as freedom from clinically driven target lesion revascularization (CD-TLR) or access circuit thrombosis.

Reduction in reinterventions: Defined as the number of interventions required to maintain target lesion primary patency calculated at 210 days.

IMPORTANT: Indications, contraindications, warnings, and instructions for use can be found in the product labeling supplied with each device.

UC202003712 EE ©2019 Medtronic. All Rights Reserved. Medtronic, Medtronic logo and Further, Together are trademarks of Medtronic. All other brands are trademarks of a Medtronic company. Not for distribution in the USA or France. 09/19

Medtronic
Further, Together