

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität, München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Stellenwert des SpiderFX™ - Filterprotektionssystems bei
endovaskulären Interventionen der femoropoplitealen Arterien:
eine retrospektive Analyse**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwigs-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Zeynep Findik-Akbulut

aus

München

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marcus Treitl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. A. Sellmayer
Priv. Doz. Dr. M. Engelmann
Prof. Dr. Ph. Paprottka

Mitbetreuung: PD Dr. med. Michael Czihal

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.2020

MEINEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 Grundlagen PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)..... | 1 |
| 1.1.1 Definition, Epidemiologie und Risikofaktoren | 1 |
| 1.1.2 Klinik und Klassifikation | 3 |
| 1.1.3 Diagnostik: Apparative nichtinvasive Funktionsuntersuchungen..... | 5 |
| 1.1.4 Behandlungsstrategien - Allgemeine Grundsätze | 9 |
| 1.2 Endovaskuläre Interventionen bei PAVK | 13 |
| 1.2.1 Rekanalisation von chronischen Verschlüssen | 15 |
| 1.2.2 Rekanalisation von akuten Verschlüssen | 18 |
| 1.3 Periphere Embolisationen bei endovaskulären Interventionen und Übersicht über Embolieprotektionssysteme..... | 20 |
| 2. ZIELSETZUNG | 24 |
| 3. PATIENTEN UND METHODEN | 25 |
| 3.1 Retrospektive Datenerhebung und Patientenidentifikation | 25 |
| 3.2 Interventionelle Prozeduren und Begleitmedikation | 26 |
| 3.3 Erfassung der klinischen Daten | 29 |
| 3.4 Angiologische Diagnostik | 31 |
| 3.5 Radiologische Diagnostik..... | 33 |
| 3.6 Statistische Analyse | 36 |
| 4. ERGEBNISSE | 37 |
| 4.1 Klinische Charakterisierung des Patientenkollektivs | 37 |
| 4.1.1 Basischarakteristika der Kohorte Allgemein | 37 |
| 4.1.2 Vergleich Basischarakteristika von Patienten in den verschiedenen Eingriffskategorien | 41 |
| 4.1.3 Vergleich von Patienten mit und ohne Makroembolie im Filter | 47 |
| 4.1.4 Vergleich bezüglich der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern..... | 53 |
| 4.1.5 Effektivität und Sicherheit von Filterprotektionssystemen..... | 56 |
| 4.2 Multivariate Analyse | 57 |
| 4.2.1 Alle Variablen..... | 57 |
| 4.2.2 Modell mit Ausschluss der Medikation | 58 |
| 4.2.3 Modell mit Ausschluss der Variable „Athrektomie“ | 63 |

| | |
|--|------------|
| 5. DISKUSSION..... | 68 |
| 5.1 Literaturüberblick | 69 |
| 5.2 Kohortencharakteristika im Vergleich | 74 |
| 5.3 Sicherheit von Filterprotektionssystemen | 78 |
| 5.4 Häufigkeit von Embolien und Unterschiede in der Klassifikation von Embolien und dem Nachweis von Embolisat im Filter | 79 |
| 5.5 Prädiktoren für Embolisation..... | 84 |
| 5.6 Klinische Bedeutung und Vorschläge für den rationalen Einsatz | 87 |
| 5.7 Limitationen der Arbeit | 90 |
| 6. ZUSAMMENFASSUNG | 91 |
| 7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS..... | 93 |
| 8. LITERATURVERZEICHNIS | 95 |
| 9. ANHANG | 104 |
| 9.1 Danksagung | 104 |
| 9.2 Eidesstaatliche Erklärung | 105 |

1. EINLEITUNG

1.1 Grundlagen PAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit)

1.1.1 Definition, Epidemiologie und Risikofaktoren

Bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) kommt es durch eine Stenose oder einen kompletten Verschluss peripherer Arterien zu einer verminderten arteriellen Durchblutung der Extremitäten (1). Gemäß einer systematischen Übersicht wurde die Prävalenz der PAVK im Jahr 2010 weltweit auf 202 Millionen Menschen geschätzt (2). Die Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung beträgt zwischen 3-10%, mit Verdopplung der Prävalenz auf bis zu 20% im höheren Lebensalter (> 70. Lebensjahr) (3, 4). In Deutschland sind gemäß repräsentativer Erhebungen 8,2% aller Männer und 5,5% aller Frauen zwischen 45-75 Jahren von einer PAVK betroffen (5). Somit sind Männer häufiger von einer PAVK betroffen als Frauen (6). Die prospektive bundesweit durchgeführte getABI - Studie (German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index), welche 6880 Patienten untersuchte, stellte fest, dass knapp über ein Fünftel der über 65-jährigen Patienten eine PAVK ($ABI < 0,9$) hatte (5). Die altersabhängige Prävalenz der PAVK wird in Abbildung 1 dargestellt.

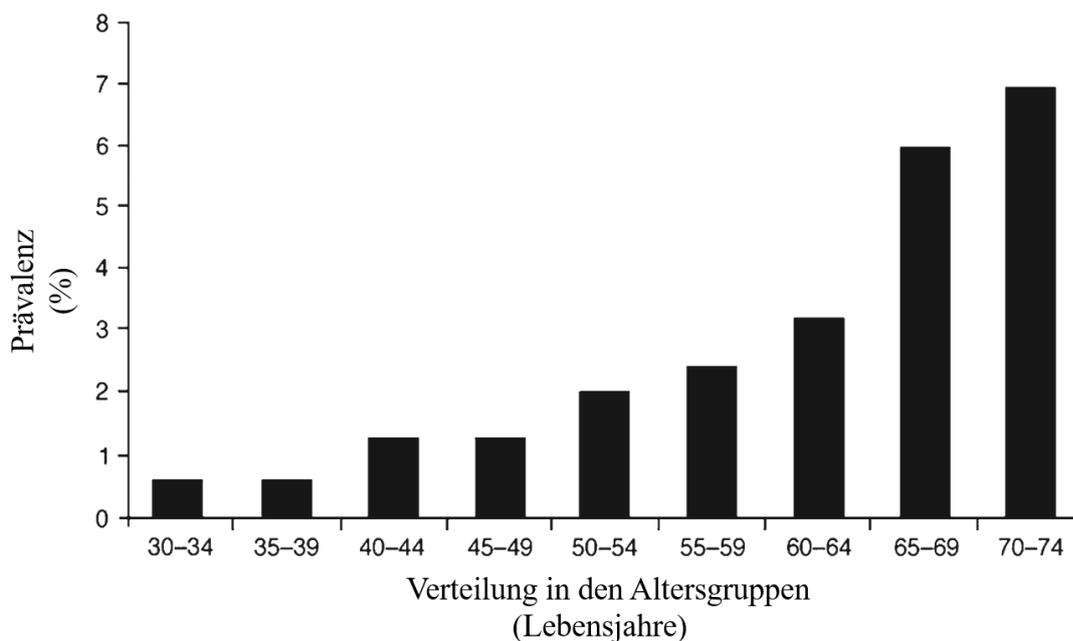


Abbildung 1: Durchschnittliche Prävalenz (in %) für Claudicatio intermittens in großen populationsbasierten Studien (Abbildung aus (6))

Ursächlich für die PAVK ist in 95% der Fälle die Atherosklerose mit den Hauptrisikofaktoren: Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Hyperlipid- und Hypercholesterinämie (7). Weitere Ursachen (5% der PAVK-Fälle) sind unter anderem entzündliche (z.B. Großgefäßvaskulitis, Thrombangiitis obliterans), angeborene, oder traumatische Gefäßveränderungen. In ihrer Häufigkeit zunehmend sind embolische Ereignisse (kardioembolisch oder arterio-arteriell embolisch) (7, 8).

Weitere Manifestationsformen der Systemerkrankung Atherosklerose stellen die koronare Herzerkrankung (KHK) und die zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit (CAVK) dar, welche eine erhebliche Koinzidenz mit der PAVK aufweisen (9). Achtundzwanzig Prozent der Patienten mit einer PAVK leiden gleichzeitig an einer KHK. (2, 10, 11). Es wird vom Kreuzrisiko der Atherosklerose gesprochen. Patienten mit einer PAVK haben folglich ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse inklusive kardialer Todesfälle von bis zu 22,6% beobachtet über 4,4 Jahre (12-14). Die 5 Jahresmortalitätsrate beträgt ab Diagnosestellung bis zu 30% (15).

Nikotinabusus ist einer der wichtigsten vermeidbaren Risikofaktoren einer PAVK (16) und steigert das Risiko des Auftretens einer PAVK um das zwei- bis sechsfache (7). Mit einer Nikotinabstinenz kann die Progression der PAVK nachweislich vermindert werden (17). Neben dem Rauchen ist Diabetes mellitus der wichtigste PAVK-Risikofaktor. An PAVK erkrankte Diabetiker weisen eine höhere Mortalitäts- und Amputationsrate im Vergleich zu ebenfalls an PAVK erkrankten Nicht-Diabetikern auf (18). Ein Anstieg des HbA1c um 1% führt zu einer Erhöhung des Risikos für eine PAVK um etwa 28%. Ein Diabetes mellitus erhöht das Risiko einer PAVK um den Faktor 3-4 (19).

Zudem sollte die Hyperlipidämie als bedeutender Risikofaktor erwähnt werden. Die LDL-Cholesterin-Konzentration beeinflusst das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und steigert signifikant das Risiko von Schlaganfällen und die Gesamtmortalität (20). Ein Anstieg des Cholesterol-Spiegels über 270 mg/dl geht mit einer Verdopplung der Inzidenz von Claudicatio intermittens einher (6).

Die arterielle Hypertonie ist neben der PAVK auch mit allen anderen kardiovaskulären Erkrankungen vergesellschaftet. Das Auftreten einer PAVK mit einer Hypertonie ist jedoch im Vergleich zu den Risikofaktoren Diabetes mellitus oder Nikotinabusus geringer assoziiert (6). Eine Erkenntnis, die kontrovers diskutiert wird, ist die Hyperhomocysteinämie als Risikofaktor mit einer Prävalenz von etwa 30% bei jungen an PAVK erkrankten Patienten (6).

1.1.2 Klinik und Klassifikation

Die PAVK betrifft in über 90 % die untere Extremität und wird je nach Verschlusstyp in Ein- oder Mehretagenerkrankungen eingeteilt. Bei der Einetagenerkrankung werden je nach Lokalisation des Verschlusses Oberschenkeltyp (50 %), Beckentyp (35 %) und Unterschenkeltyp (15 %) unterschieden. Wenn mehrere der genannten Segmente betroffen sind, spricht man von einer Mehretagenerkrankung (21). Der Schweregrad und die Höhe der klinischen Symptomatik sind abhängig vom Stenosegrad sowie der Lokalisation der Durchblutungsstörung, da die Beschwerden jeweils distal der Stenose auftreten. Patienten mit einer Stenose der Arteria femoralis superficialis klagen über Wadenschmerzen. Bei Beckengefäßproblemen werden Schmerzen im Ober- und ggf. auch Unterschenkel angegeben. Auch die Kapazität der Kollateralkreisläufe spielen für das Ausmaß der Symptomatik eine bedeutende Rolle.

Die Stadieneinteilung der PAVK erfolgt im deutschsprachigen Raum nach dem klinischen Schweregrad nach Fontaine. Im anglo-amerikanischen Raum ist die gebräuchlichere Einteilung die Rutherford- Klassifikation, welche neben klinischen Parametern auch objektive Kriterien beinhaltet. Das asymptotische Stadium I nach Fontaine entspricht dem Stadium 0 nach Rutherford. Das Stadium II nach Fontaine ist mit den Stadien I/1-3 nach Rutherford gleichzusetzen. Bei Vorliegen von ischämischen Ruheschmerzen spricht man vom Stadium III nach Fontaine (entsprechend Stadium II/4 nach Rutherford). Im Stadium IV nach Fontaine bestehen bereits Nekrosen und Ulcera (entsprechend Stadium III/5-6 nach Rutherford).

Interessanterweise ist der Großteil der Patienten mit PAVK oft asymptotisch (Stadium I nach Fontaine oder Stadium 0 nach Rutherford) oder beschreibt atypische Symptome (22). Nur bei einem von vier an PAVK Erkrankten sind klinische Symptome evaluierbar. Das Verhältnis der Prävalenz von asymptotischen zu symptomatischen Patienten beträgt folglich 4:1 (6).

Leitsymptom der PAVK ist die Claudicatio intermittens („Schaufensterkrankheit“), welche einen belastungsabhängigen ischämischen Muskelschmerz unterhalb der Stenose oder des Verschlusses beschreibt (Stadium II nach Fontaine). Dieser verschwindet häufig in Ruhe nach wenigen Minuten Stillstehen, da die Ruhedurchblutung ausreichend ist. Wenn der Belastungsschmerz erst nach 200m Gehstrecke auftritt, spricht man vom Stadium IIa nach Fontaine. Liegt die schmerzfreie Gehstrecke unter 200m, befindet sich der Patient im Stadium IIb nach Fontaine.

Die „kritische Extremitätenischämie“ (critical limb ischemia, CLI) stellt das fortgeschrittene Stadium der PAVK dar (15). Bei unzureichender Perfusion in Ruhe kommt es zunächst zu einem ischämischen Ruheschmerz (Stadium III nach Fontaine) (1). Im Stadium IV weist der Patient trophische Störungen der Haut und der Extremitäten wie Nekrosen, Gangrän und Ulkus auf. Unter Beintief Lagerung kommt es oft zu einer Schmerzlinderung. Patienten im Stadium der CLI haben eine Mortalitätsrate von 25% innerhalb von 12 Monaten und nahezu die Hälfte aller unbehandelten Patienten benötigt eine Amputation innerhalb dieses Zeitraumes (23, 24). Die Tabellen 1 und 2 geben einen Überblick über die PAVK-Stadien nach Fontaine und Rutherford.

Tabelle 1: Klassifikation der PAVK nach den Fontaine-Stadien (1)

| Stadium | Klinisches Bild |
|----------------|---|
| I | Asymptomatisch |
| II | Belastungsschmerz (=Claudicatio intermittens) IIa: schmerzfreie Gehstrecke > 200m IIb: schmerzfreie Gehstrecke < 200m |
| III | Ischämischer Ruheschmerz |
| IV | Ulkus, Gangrän, Nekrosen |

Tabelle 2: Klassifikation der PAVK nach den Rutherford-Kategorien (1)

| Grad | Kategorie | Klinisches Bild |
|-------------|------------------|---|
| 0 | 0 | Asymptomatisch |
| I | 1 | leichte Claudicatio intermittens, Doppler > 50 mmHg |
| | 2 | mäßige Claudicatio intermittens |
| | 3 | schwere Claudicatio intermittens, Doppler < 50 mmHg |
| II | 4 | Ischämischer Ruheschmerz |
| III | 5 | Kleinflächige Nekrosen |
| | 6 | Großflächige Nekrosen |

1.1.3 Diagnostik: Apparative nichtinvasive Funktionsuntersuchungen

Die Basisdiagnostik beinhaltet eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung des Patienten, welche aus einer Inspektion der betroffenen Extremität, einer Auskultation der Extremitätenarterien im Seitenvergleich und einer Palpation der peripheren Pulse besteht. Dies erlaubt meist schon eine Etagenlokalisierung der Perfusionsstörung und eine Ableitung des Schweregrads der Erkrankung.

Diagnostisch wegweisend und eine nicht-invasive Methode zum Nachweis und zur Verlaufsbeurteilung einer PAVK ist die dopplersonographische Messung der arteriellen Verschlussdrucke mit Bildung des Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI). Man berechnet den ABI für jedes Bein, indem man den systolischen Knöchelarteriendruckwert durch den mittleren Armarteriendruck dividiert. Der Wert hat keine Maßeinheit. Der unter Berücksichtigung des jeweils höheren Knöchelarteriendruckwertes gemessene Wert ist maßgeblich für die Einschätzung der hämodynamischen Kompensation. Durch Verwendung des niedrigeren Messwertes der beiden Knöchelarteriendruckwerte ergibt sich eine Erhöhung der Sensitivität für die Detektion einer relevanten PAVK von 93% bei einer Spezifität von fast 100% (25). Eine relevante PAVK liegt bei einem ABI-Wert von $< 0,9$ vor (1, 26).

Ein pathologischer ABI ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert (27, 28). Die getABi-Studie zeigte, dass bei Patienten mit einem ABI-Wert $< 0,5$ die 5-Jahresmortalität bei 31,4% liegt, wohingegen sie bei einem ABI $\geq 1,1$ bei 8,6% liegt (29). ABI-Werte über 1,3 sind bei Ausschluss peripherer Ödeme ein Hinweis auf eine Mönckeberg-Mediasklerose, z.B. bei Diabetikern, chronisch Niereninsuffizienten und langjährig mit Glukokortikoiden behandelten Patienten. Aufgrund der verstärkten Gefäßsteifigkeit mit fehlender Komprimierbarkeit durch eine Blutdruckmanschette resultieren falsch hohe ABI-Werte (30). In diesem Fall kann eine zusätzliche apparative Diagnostik, z.B. die Messung des Toe-brachial-Index (TBI) den Verdacht auf eine PAVK erhärten (30).

Zur Objektivierung von Claudicatio-Beschwerden und zur Abschätzung der Alltagslimitation sind Belastungsuntersuchungen indiziert. Erfasst werden die schmerzfreie Gehstrecke, die maximale Gehstrecke sowie die Knöchelarteriendruckwerte vor und nach der Belastung. Hilfreich ist diese Untersuchung vor allem bei Patienten, deren ABI in Ruhe Normalwerte aufweist (0,9-1,3), obwohl typische Claudicatio Beschwerden vorliegen. Hier gelingt eine Demaskierung durch Erhebung des ABI nach Belastung. Eine Abnahme des ABI von 20 % deutet auf das Vorliegen einer PAVK hin (28).

Als weitere nicht-invasive Untersuchungsmethode kann die mechanische Stufenoszillographie herangezogen werden, welche schnell und mit einfacher Durchführbarkeit die segmentale Verteilung der Perfusionsstörung dokumentiert. Hier werden Volumenschwankungen der Extremitätenabschnitte erfasst, welche durch die arterielle Pulswelle verursacht werden. Nach einer mechanischen Ableitung mittels spezieller Verschlussdruckmanschetten kann eine Verschlusslokalisation erfolgen. Auch dieses Verfahren kann sinnvolle Zusatzinformationen über die Kompensation der arteriellen Durchblutung bei mediasklerotischen Knöchelarteriendruckwerten liefern. Ein Algorithmus zur Stufendiagnostik der PAVK ist in Abbildung 2 bildlich dargestellt.

Zu den nicht-invasiven bildgebenden Verfahren zählen die Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS), die Magnetresonanz-Angiographie (MRA) und die Computertomographische Angiographie (CTA).

Die **FKDS** stellt die Methode der ersten Wahl in der initialen Diagnostik und Therapieplanung der PAVK vor invasiven Maßnahmen dar (31). Die FKDS ermöglicht die direkte Darstellung und Beurteilung der Gefäße von der Aorta abdominalis bis zu den Unterschenkelarterien. Neben der morphologischen Darstellung der Gefäßwände und des umgebenden Gewebes können auch funktionelle Informationen zur Hämodynamik wie Flussgeschwindigkeit und Stenosegrad verlässlich aufgezeigt werden. Bei erfahrenen Untersuchern liegt die Sensitivität für die Detektion einer mindestens 50%-igen Stenose bei 88% und die Spezifität bei 96% (32). Vorteile dieser Methode sind die breite Verfügbarkeit, die fehlende Strahlenbelastung, die Nichtinvasivität und die uneingeschränkte Wiederholbarkeit dieses Verfahrens.

Nachteile der FKDS sind die aufwendige Dokumentierbarkeit und die Störung durch Einflussfaktoren wie Adipositas und Gefäßverkalkungen (z.B. Mediasklerose). Auch ist die Aussagekraft maßgeblich von der Expertise des Untersuchers abhängig.

Bei nicht ausreichend beurteilbarem Befund der FKDS und auch zur Planung chirurgischer Revaskularisationsverfahren kommen Methoden der radiologischen Bildgebung zum Einsatz.

Zunehmende Bedeutung erlangt die **MR-Angiographie**, wobei der kontrastangehobene MR-Angiographie Vorzug zu geben ist. Mit einer medianen Sensitivität von 95% weist die MR-Angiographie eine höhere diagnostische Treffsicherheit („Accuracy“) als die FKDS auf (32). Vorteile sind die fehlende Invasivität, die Untersucherunabhängigkeit und die Möglichkeit einer hochwertigen dreidimensionalen Gefäßdarstellung in beliebigen Ebenen mit hoher Sensitivität und Spezifität bis auf Ebene der pedalen Arterien (32). Das Verfahren ermöglicht eine detaillierte Erfassung stenosierter Gefäßbereiche ohne Strahlenbelastung und ohne

Nephrotoxizität. Jedoch wurde die nephrogene systemische Fibrose als spezifische Nebenwirkung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln nachgewiesen. Daher sollten makrozyklische gadoliniumhaltige Kontrastmittel verwendet werden, welche bisher nicht mit einer nephrogenen systemischen Fibrose in Zusammenhang gebracht werden konnten. Als Risikofaktoren gelten eine schwere Niereninsuffizienz mit $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und Dialysepflichtigkeit (33).

Nachteile sind die üblichen Kontraindikationen der MRT (Metallimplantate, Herzschrittmacher) sowie die Überbewertung des tatsächlichen Stenosegrads bei stark verkalkten Stenosen (1). Das Verfahren ist anfällig für Bewegungsartefakte und liefert dementsprechend eine unzureichende Bildqualität bei Unruhe des Patienten. Auch im Hinblick auf Kosten ist die MR-Angiographie der FDKS unterlegen.

Insgesamt bietet die MR-Angiographie die Basis für eine optimale Planbarkeit von Interventionen und ist zur Planung von komplexen Eingriffen nicht mehr wegzudenken (32).

Die **CT-Angiographie** ist ein untersucherunabhängiges Verfahren hoher Sensitivität und Spezifität mit dem Vorteil einer kurzen Untersuchungszeit (34). Insbesondere die Aorta und die iliako-poplitealen Arterien können mit hoher diagnostischer Güte dargestellt und auf das Vorliegen von Kalzifikationen, Stenosen, Verschlüssen und Aneurysmen beurteilt werden. Die Anwendung wird beschränkt durch eine Strahlen- und Kontrastmittelbelastung für den Patienten. Bei stark kalzifizierten Stenosen kann es auch hier zu einer Überschätzung des Stenosegrades kommen. Die diagnostische Güte nimmt im Bereich der Unterschenkel- und Fußarterien ab.

Bei der Auswahl der jeweiligen Methode sollte das individuelle Risikoprofil des Patienten mit seinen Begleiterkrankungen (Niereninsuffizienz, Schilddrüsenerkrankung, Bewegungsunruhe, Herzschrittmacher) mitberücksichtigt werden. Einen Überblick über die diagnostische Güte der einzelnen bildgebenden Verfahren gibt die Tabelle 3.

Tabelle 3: Sensitivität und Spezifität der nicht invasiven bildgebenden Verfahren in der Diagnose der PAVK für Stenosen >50% und Verschlüsse der unteren Extremität nach Collins et al.(32)

| | MR-Angiographie mit Kontrastmittel | MR-Angiographie (Time of flight Technik) | CT-Angiographie | FKDS |
|--|---|---|------------------------|---------------|
| Anzahl der Studien | 7 | 5 | 6 | 7 |
| Mediane Sensitivität, % (Spannbreite) | 95 (92-99,5) | 92 (79-94) | 91 (89-99) | 88 (80-98) |
| Mediane Spezifität, % (Spannbreite) | 97 (64-99) | 88 (74-92) | 91 (83-97) | 96 (89-99) |

Die **Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)** ist aufgrund ihrer Invasivität als rein diagnostische Methode überwiegend von den oben genannten nichtinvasiven Verfahren wie die FKDS und MR-Angiographie verdrängt worden, welche eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen. Dennoch gilt sie aber weiterhin als Goldstandard in der bildgebenden Darstellung hinsichtlich des hohen Auflösungsvermögens in der Darstellung von Stamm- und Kollateralgefäßen. Die DSA ermöglicht die Kombination von Diagnostik und Gefäßintervention in derselben Sitzung. Neben der Invasivität der Maßnahme ist durch den Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel mit kontrastmittelbedingten Komplikationen (Nierenschädigung, Allergien, Hyperthyreose) zu rechnen.

Die Mortalitätsrate beträgt 0,16% (6). Auch unterliegt die DSA als invasiver Eingriff potenziellen Komplikationen wie Hämatomen, Aneurysmata spuria, Arteriovenöse - Fisteln und Nachblutungen an der Punktionsstellen.

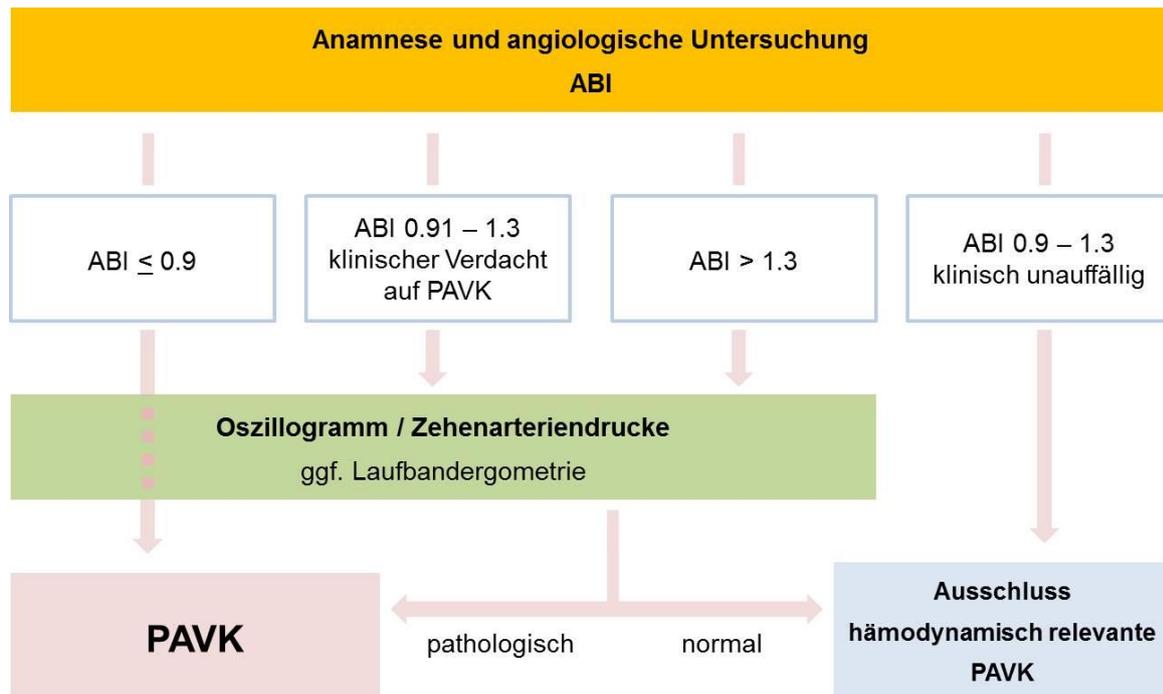


Abbildung 2: Algorithmus zur Stufendiagnostik der PAVK

1.1.4 Behandlungsstrategien - Allgemeine Grundsätze

Die Minimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren steht in allen Stadien der PAVK im Vordergrund der Behandlung. Diese Strategie führt zu einer gleichzeitigen Senkung des Risikos für das Auftreten von kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen. Des Weiteren soll das Fortschreiten der Erkrankung verhindert, eine Schmerzreduktion erzielt und die Mobilität sowie damit einhergehend die Lebensqualität des Patienten wiederhergestellt werden. Im Stadium der kritischen Ischämie ist das primäre Therapieziel der Extremitätenerhalt. Ein multimodales Therapiekonzept mit einer guten interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen den Interventionellen Radiologen, den Angiologen und Gefäßchirurgen ist für eine optimale Behandlung der PAVK unerlässlich.

Die konservative Therapie umfasst eine Lebensstiländerung und eine pharmakologische Intervention. Diese beinhaltet regelmäßige körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme, den strikten Nikotinverzicht sowie eine Einstellung des Blutdrucks sowie des Blutzuckers (35-38).

Als medikamentöse Behandlung ist zur Sekundärprävention kardiozerebraler Ereignisse bei allen symptomatischen PAVK Patienten der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) indiziert (39). Am häufigsten wird Acetylsalicylsäure (ASS) eingesetzt. Die bessere

Datenbasis liegt nach den Ergebnissen der CAPRIE-Studie mit Nachweis einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse jedoch für Clopidogrel vor (40). In der klinischen Praxis wird Clopidogrel in der Regel bei Kontraindikationen oder ASS-Unverträglichkeit verwendet. In der kürzlich publizierten EUCLID-Studie erzielten die TAH Clopidogrel und Ticagrelor gleichwertige Ergebnisse hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bei PAVK-Patienten (41). Des Weiteren sind HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen bei PAVK-Patienten empfohlen (1). Dabei wird bei sehr hohem Risiko eine Senkung des LDL-Cholesterins auf < 70 mg/dl angestrebt (1). Die Datenlage zur Primärprävention peripherer vaskulärer Ereignisse ist unzureichend (42).

Die Behandlung der chronischen PAVK erfordert ein stadien- und patientenadaptiertes Vorgehen. Im Stadium II nach Fontaine nimmt neben der Minimierung von kardiovaskulären Risikofaktoren das regelmäßige strukturierte Gehtraining, sofern individuell durchführbar, eine bedeutende Stellung ein. Ziel ist die Steigerung der schmerzfreien Gehstrecke, die Besserung der Gehleistung, der Mobilität und die damit verbundene Zunahme an Lebensqualität. Des Weiteren soll die Entwicklung eines effektiven Kollateralkreislaufes angestrebt werden. Ein kontrolliertes strukturiertes Training unter Aufsicht konnte in prospektiven Studien eine signifikante Zunahme der Gehleistung und eine Steigerung der Lebensqualität nachweisen (43). Das Gehtraining ist neben der Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren die wichtigste konservative Therapiemaßnahme bei Claudicatio intermittens.

Weiterhin werden vasoaktive Substanzen in der Therapie der chronischen Extremitätenischämie angewandt. Auf Basis der aktuellen Studienlage können derzeit zwei Substanzen eingesetzt werden: Cilostazol und Naftidrofuryl. Cilostazol ist ein oraler Phosphodiesterasehemmer Typ III und bewirkt neben einer peripheren Vasodilatation eine Thrombozytenaggregationshemmung. Naftidrofuryl ist ein 5-HT₂-Rezeptorblocker und führt über einer Senkung der Blutviskosität und eine vasodilatierende Wirkung zu einer Verbesserung der peripheren Durchblutung. Diese Medikamente sollen die arterielle Perfusion verbessern und sind im Stadium II nach Fontaine als Zweitlinienbehandlung nur dann indiziert, wenn eine Lebensstilumstellung und Gehtraining bzw. Gefäßinterventionen nicht zu einer ausreichenden Verbesserung der Symptome führen bzw. nicht sinnvoll einzusetzen sind (1).

Die CLEVER-Studie verglich 111 Patienten mit Claudicatio intermittens auf dem Boden aortoiliakaler Obstruktionen, welche in drei Gruppen randomisiert wurden. Alle Patienten erhielten eine optimale konservative Therapie mit Modifikation kardiovaskulärer Risikofaktoren, Anleitung zum selbstständigen Gehtraining sowie der Einnahme von

Cilostazol. Zusätzlich zu einem Arm mit alleiniger medikamentöser Therapie wurde ein Therapiearm mit konservativer Behandlung und Stentangioplastie sowie ein Arm mit konservativer Behandlung und überwachtem Gehtrainingsprogramm (drei einstündige Einheiten pro Woche) prospektiv nachverfolgt.

Den größten Therapieerfolg erzielte die Trainingsgruppe mit einer Gehzeitverlängerung von im Mittel 5,8 min. In der Stent-Gruppe wurde eine Gehzeitverlängerung von im Mittel 3,7min erzielt. Die rein medikamentöse Behandlungsstrategie hatte den geringsten Erfolg (plus 1,2 min Gehstreckenverlängerung). Bezüglich der Lebensqualität war die Stent-Gruppe der Trainingsgruppe überlegen. Fazit der Studie war, dass sowohl Gehtraining als auch die Stentangioplastie effektive Therapieformen darstellen und der alleinigen medikamentösen Behandlung überlegen sind (44, 45). Weitere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass im Stadium II der PAVK eine Kombinationsbehandlung aus endovaskulärer Therapie und überwachtem Trainingsprogramm signifikant zu einer besseren Verlängerung der Gehstrecke und Steigerung der Lebensqualität führen (46).

Im Stadium III und IV der PAVK steht die Perfusionsverbesserung durch endovaskuläre und operative Behandlungsmethoden im Vordergrund, um den Extremitätenerhalt zu gewährleisten. Sowohl operative als auch interventionelle Eingriffe bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie führen zu einer Verbesserung der Überlebensrate (47).

Bei technisch nicht möglicher oder erfolgloser Revaskularisation wird im Stadium der kritischen Extremitätenischämie die medikamentöse Gabe von Prostanoiden empfohlen (1). Positive Effekte in einer Studie waren die Schmerzreduktion, gesteigerte Heilungstendenz von peripheren Läsionen und die Reduktion von Amputationsraten. Häufig auftretende Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Flush und Diarrhoe (48). Ein überzeugender Nutznachweis von Prostanoiden konnte in Metaanalysen jedoch nicht festgestellt werden. Experimentellen Therapieansätze (Applikation von Stammzellen oder rekombinanter Wachstumsfaktoren) haben bislang noch keinen Stellenwert in der Therapie der PAVK erlangt. Der Stellenwert einzelner therapeutischer Maßnahmen bei der stadienadaptierten Behandlung der PAVK ist in Tabelle 4 dargestellt (modifiziert nach (1)).

Tabelle 4: Stadiengerechte Therapie der PAVK in Abhängigkeit der Stadien nach Fontaine, modifiziert nach (1)

| Maßnahmen | Stadium I | Stadium II | Stadium III | Stadium IV |
|--|----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| Risikofaktorenmanagement: Nikotinkarenz, Diabetestherapie, Blutdruckbehandlung, Lebensstiländerung, Statine | + | + | + | + |
| Thrombozytenaggregationshemmer | (+) | + | + | + |
| Physikalische Therapie: überwachtes Gehtraining | + | + | | |
| Medikamentöse Therapie: Cilostazol oder Naftidrofuryl | | + | | |
| Strukturierte Wundbehandlung | | | | + |
| Interventionelle Therapie | | +* | + | + |
| Operative Therapie | | +* | + | + |

* Empfehlung, bei hohem individuellen Leidensdruck

+ Empfehlung

1.2 Endovaskuläre Interventionen bei PAVK

Endovaskuläre Therapiemöglichkeiten spielen heutzutage eine Schlüsselrolle in der Behandlung der PAVK und haben in den letzten Jahren durch den technischen Fortschritt und die Entwicklung moderner Kathetertechnologien enorm an Bedeutung zugenommen. Es wurde gezeigt, dass endovaskuläre Rekanalisationen die Schmerzen reduzieren, die Lebensqualität steigern und die Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio Beschwerden nachweislich steigern. Des Weiteren sind endovaskuläre Rekanalisationen bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie mit reduzierten Amputationsraten assoziiert (49). Die geringe Invasivität und die damit einhergehende niedrigere Morbidität und Mortalität sind nennenswerte Vorteile endovaskulärer Therapieansätze (50).

Der Schweregrad der zugrunde liegenden Gefäßläsionen wird bezüglich morphologischer Gesichtspunkte nach dem Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease (TASC) je nach Verschlusslänge und Lokalisation eingeteilt. Im Folgenden ist diese Einteilung für die femoropopliteale Achse dargestellt (6).

Typ-A-Läsion:

Einzelne Stenose bis zu einer Länge von 10 cm oder Verschluss bis zu einer Länge von 5cm

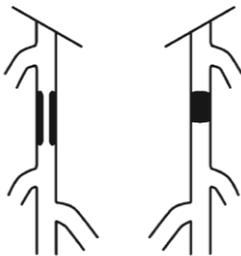


Abbildung 3: TASC-Typ A (Abbildung aus (6))

Typ-B-Läsion:

- mehrere Läsionen (Stenosen oder Verschlüsse), jede kürzer als 5 cm
- einzelne Stenose oder Verschluss von weniger als 15 cm Länge
- stark verkalkter Verschluss von weniger als 5 cm Länge

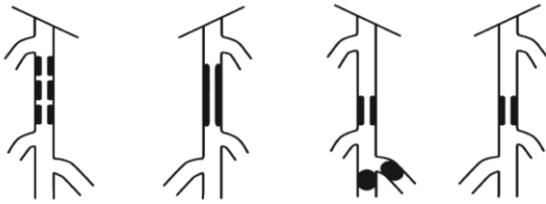


Abbildung 4: TASC-Typ B (Abbildung aus (6))

Typ-C-Läsion:

- multiple Stenosen oder Verschlüsse mit insgesamt mehr als 15 cm Gefäßbefall, mit oder ohne starke Kalzifizierung
- Restenose oder Reokklusion nach zwei oder mehr endovaskulären Interventionen



Abbildung 5: TASC-Typ C (Abbildung aus (6))

Typ-D-Läsion:

- chronischer vollständiger Verschluss der Arteria femoralis communis oder der Arteria femoralis superficialis (> 20 cm) mit Befall der Arteria poplitea
- chronischer Verschluss der Arteria poplitea unter Beteiligung der proximalen Trifurkation

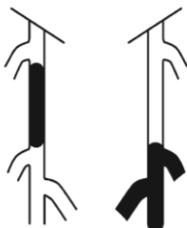


Abbildung 6: TASC-Typ D (Abbildung aus (6))

Lange wurden für TASC Typ A und B- Läsionen primär endovaskuläre Techniken und für TASC C und D- Läsionen primär chirurgische Maßnahmen empfohlen (45). Diese Vorgehensweise wurde durch die rasante Weiterentwicklung der interventionell technischen Möglichkeiten und neu gewonnene Studienergebnisse überholt. Heute wird, wenn technisch sinnvoll möglich, allgemein im Sinne einer "endovascular first"-Strategie, die endovaskuläre Revaskularisation gegenüber der primär operativen Revaskularisation bevorzugt (51, 52, 53, 54).

1.2.1 Rekanalisation von chronischen Verschlüssen

Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) und Stentimplantation

Die PTA mit Ballondilatation und ggf. Stentimplantation ist das lange etablierte Standardverfahren der endovaskulären Therapie. Durch das Vorschieben eines Führungsdrahtes über die Stenose und des drahtgeführten Einführens und der Inflation eines Ballonkatheters wird die Engstelle dilatiert. Je nach Bedarf (residuale Stenose, flusswirksame Dissektion) kann eine Stentimplantation erfolgen. Nach erfolgter Rekanalisation ist eine angiographische Kontrolle der distalen Perfusion obligat, um periphere Embolien auszuschließen.

Seit der erstmaligen Einführung der Angioplastie durch Charles Dotter im Jahre 1964 wurden beachtliche Fortschritte in der Technologie und den Operationstechniken erzielt, sodass die Erfolgsrate bei femoropoplitealen Läsionen bei deutlich über 90% liegt (55). Auch die Zahl der PAVK-Patienten, welche für eine endovaskuläre Therapie in Frage kommen, hat sich drastisch gesteigert (6, 56).

Stents stellen aus Draht geflochtene, zylindrische Metallgitter dar. Sie werden hauptsächlich aus rostfreiem Edelstahl und Nitinol (eine Legierung aus Nickel und Titan) hergestellt. Es stehen zwei unterschiedliche Stentsysteme zur Verfügung:

- selbstexpandierbare und
- ballonexpandierbare Stents.

Selbstexpandierbare Stents sind in einem speziellen Trägersystem zusammengefaltet und entfalten sich durch Zurückziehen der Schleuse von selbst soweit, wie es das Lumen des vorhandenen Gefäßes zulässt. Durch Einnahme ihrer eigenen Größe legen sie sich der

Gefäßwand an. Vorteile sind ihre hohe Flexibilität bei guter radialer Kraft und eine hervorragende Gefäßangleichung bei gleichzeitig geringer Stent-Verkürzung. Der relativ schlechte Röntgenkontrast ist nachteilig zu erwähnen.

Ballonexpandierbare Stents sind komprimiert auf einem Dilatationsballon aufgebracht und entfalten sich automatisch bei Inflation des Ballons im Gefäß. Vorteile sind seine Rigidität und höhere Radialkraft, was diesen Stenttyp hauptsächlich bei verkalkten Läsionen zum Einsatz bringt. Von Nachteil ist jedoch die geringe Flexibilität.

Für femoropopliteale Läsionen wurden in einer Studie der Einsatz selbstexpandierbarer Stents einer alleinigen Ballonangioplastie gegenübergestellt. Es zeigte sich, dass die primäre Nitinol-Stentimplantation nach 6 Monaten geringere Restenoseraten als die PTA aufweist (24% vs. 43%) (57). Der primäre Einsatz von selbstexpandierbaren Stents zeigte auch in der RESILIENT- Studie bessere Langzeitergebnisse in den Offenheitsraten im Vergleich zur Ballonangioplastie auf (12-monatige Offenheitsrate von 87,3% vs. 45,2%) (58). Bei kurzstreckigen Läsionen (< 10cm) konnten diese Ergebnisse jedoch nicht festgestellt werden. Hier zeigt die primäre Stentimplantation gegenüber der Ballonangioplastie keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich Restenoserate oder klinischem Therapieerfolg (59). Als Hauptursache von wiederkehrenden Beschwerden wird die neointimalen Hyperplasie angesehen, welche zu einer In-Stent-Stenose bis hin zu einem Verschluss führen kann. Mögliche Folgen sind wiederholte Reinterventionen oder gefäßchirurgische Verlaufseingriffe. Die Restenoserate steigt mit der Läsionslänge an (50).

Medikamentenbeschichtete Stents (Drug-eluting Stents, DES) sollen prophylaktisch der Ausbildung von Restenosen entgegenwirken. Es haben sich zwei Substanzklassen durchgesetzt:

- Sirolimus-/Everolimusgruppe als Immunmodulatoren (wirken antiproliferativ und immunsuppressiv)
- Paclitaxel als Zytostatikum

In einer randomisierten prospektiven Studie, die die Implantation eines Paclitaxel freisetzenden Stents (ZILVER-PTX) in 479 Patienten mit symptomatischen Stenosen und Verschlüssen in der femoropoplitealen Arterie untersuchte, erwies sich der medikamentenbeschichtete Stent als effizientes Behandlungsverfahren (60). Die Patienten erhielten entweder eine PTA oder bekamen den Paclitaxel beschichteten Stent implantiert. Bei unbefriedigendem PTA-Ergebnis wurde entweder ebenfalls der Paclitaxel-Stent oder ein unbeschichteter Stent (Bare metal stent, BMS) eingesetzt. Die Rate durchgängiger Arterien lag bei Einsatz beschichteter Stents nach

zwei Jahren bei 74,8 % verglichen mit 26,5% bei der PTA-Gruppe. Auch bei der Gegenüberstellung von DES versus BMS konnte sich der DES mit einer signifikant höheren Offenheitsrate durchsetzen (83,4% vs. 64,1%) (60). Die 5-Jahres-Daten des Silver-PTX-Stents sind vielversprechend. Insgesamt wird eine verbesserte Langzeitoffenheit der peripheren Beinarterien erreicht (61).

Medikamentenbeschichtete Ballonsysteme (Drug-coated balloon, DCB), beschichtet mit einer antiproliferativen Substanz (meist Paclitaxel), sollen ebenfalls der reaktiven neointimalen Hyperplasie vorbeugen. DCB haben den Vorteil, dass kein Fremdmaterial im Gefäß zurückgelassen wird. Außerdem können sie auch bei längeren Läsionen angewendet werden. Sie bestehen aus drei Komponenten: dem Ballon, der antiproliferativen Substanz und einem „Carrier“. Die klinische Wirksamkeit der DCB ist bereits in verschiedenen Studien mit reinen klassischen Ballonangioplastien (plain old balloon angioplasty, POBA) verglichen worden. Die THUNDER- Studie war einer der ersten Studien, die den Einsatz von Paclitaxel-beschichteten Ballons in femoropoplitealen Arterien im Jahre 2008 untersuchte. Die 5-Jahres-Daten der THUNDER-Studie zeigen, dass der Vorteil des beschichteten Ballons hinsichtlich Restenose und Notwendigkeit der erneuten Revaskularisation (target lesion revascularization, TLR) der initial behandelten Läsion auch im Langzeitverlauf fortbesteht (DCB: 24 % vs. POBA: 57 %) (62). Auch die LEVANT2-Studie belegte die Überlegenheit der beschichtete Ballonkatheter im Hinblick auf die primären Offenheitsraten über einen Zeitraum von 12 Monaten im Vergleich zur POBA (65,2 vs. 52,6 Prozent) (63). Eine der neuesten veröffentlichten Studien über den Einsatz von DCB in femoropoplitealen Läsionen untersuchte komplexere, lange Läsionen mit einer mittleren Länge von 25,1 cm und 49,5% Totalokklusionen. Wie auch vorangehende Studien erzielten medikamentenbeschichtete Ballons höhere Offenheitsraten über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren (64). Erwähnenswert ist die bedeutende Rolle des verwendeten antiproliferativ wirkenden Medikamentes sowie die genutzte Trägersubstanz, sodass man nicht von einem einheitlichen „Klasseneffekt“ für medikamentenbeschichteten Ballons ausgehen kann (1).

Stentgrafts

Stentgrafts (gecoverte Stentsysteme) sind Stents, welche zusätzlich mit einer Kunststoffhülle beschichtet sind. Als „endoluminaler Bypass“ kommen sie insbesondere bei der Versorgung von Aneurysmen zum Einsatz. Mittlerweile rückt auch die Behandlung langstreckiger Stenosen und Verschlüssen der femoropoplitealen Strombahn mittels ummantelter Stents in den Vordergrund. Die VIASTAR-Studie untersuchte die Implantation Heparin-beschichteter

Stentgrafts bei der Behandlung langstreckiger femoropoplitealer Läsionen (> 20cm) im Vergleich zu BMS und konnte bessere primäre Offenheitsraten nach einem Jahr feststellen (78,1% vs. 53,5%) (65). Im Hinblick auf die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation konnten keine Überlegenheit der Viabahn Endoprothese festgestellt werden (15,4% vs. 23%) (65, 66).

Atherektomie

Eine weitere minimalinvasive Rekanalisationsmethode ist die Atherektomie. Sie bezeichnet die Abtragung der Plaque oder des okkludierenden Materials, ohne dass ein permanentes Implantat eingesetzt wird. Die direktionale Atherektomie wird bevorzugt in den Bewegungssegmenten (Femoralis-Bifurkation, Arteria poplitea), aber auch bei In-Stent-Restenosen (off-label use) eingesetzt (19). Um eine periphere Embolisation zu vermeiden, sollte der Katheter im aktivierten Zustand nur vorwärts bewegt werden. Mit der DEFINITE-LE- Studie wurde nach 12 Monaten eine primäre Offenheitsrate von 78% bei Claudicatio Patienten und 95% bei Patienten mit einer CLI nachgewiesen. In 3,8% der Fälle traten distale Embolisationen auf. (67). Häufig ist die alleinige Atherektomie nicht ausreichend. Zeller et al. stellten fest, dass in 59% der Fälle eine PTA und in 6% eine Stentimplantation im Anschluss an die Atherektomie erforderlich waren (68). Eine neuere Atherektomiemethode ist die Rotationsaspirationsatherektomie, welche durch eine Saugspülung einen kontinuierlichen Abtransport des atherektomierten Materials ermöglicht. Eine relevante Perforationsgefahr soll durch eine strikt intraluminale Anwendung verhindert werden (19). Die Kombination dieses Verfahrens mit DES oder DCB sind noch ungewiss, sodass weitere Studien notwendig sind, um Therapieentscheidungen treffen zu können.

1.2.2 Rekanalisation von akuten Verschlüssen

Akute Ischämien der unteren Extremität sind charakterisiert durch eine plötzlich einsetzende Minderdurchblutung einer Extremität. Die Patienten beschreiben meist Beschwerden von wenigen Stunden. Oft sind Pulslosigkeit, Muskellähmung und Sensibilitätsstörungen festzustellen. Die häufigsten Ursachen einer akuten Ischämie sind ein Bypass- oder Stentverschluss sowie der embolische Verschluss (häufig kardialer Genese) (50).

Perkutane Aspirationstherombektomie

Eine routinemäßig verwendete Rekanalisationsmaßnahme ist die perkutane manuelle Thrombusaspiration mithilfe eines großlumigen Aspirationskatheters (69). Bei längeren Verschlussstrecken kann das Verfahren ineffizient werden und zu schlechteren Ergebnissen führen. Das Abknicken des Katheters oder ein Verschluss der Schleuse durch thrombotisches Material stellen mögliche Probleme dar (50).

Lokale Thrombolyse

Eine weitere Therapieoption bei der Behandlung akuter Extremitätenischämien ist die lokale Thrombolyse (70). Hier wird drahtgeführt ein Katheter in das verschlossene Gefäß vorgeschoben mit anschließender kontinuierlicher Infusion eines Fibrinolytikums. Mehrere randomisierte Studien belegen den Nutzen einer Fibrinolyse. Patienten, welche durch eine lokale Thrombolyse allein oder in Kombination mit einer chirurgischen Maßnahme behandelt wurden, zeigten bessere Ergebnisse als Patienten, die sich nur einer alleinigen Operation unterzogen (71-73). Bei absoluten Kontraindikationen (zum Beispiel Schlaganfall in den letzten drei Monaten, aktive Blutung etc.) darf die Lysetherapie nicht durchgeführt werden. Indikationen sind unter anderem der Bypassverschluss, ein frischer embolischer Verschluss und In-situ-Thrombosen (50). Die häufigsten lokalen Thrombolytika, welche bei der akuten Extremitätenischämie zur Verwendung kommen, sind die Urokinase oder der rekombinante gewebspezifische Plasminogenaktivator (rTPA). Bei Kombination dieser Maßnahme zusammen mit einer Thrombusaspiration kommt es zu einer signifikanten klinischen Verbesserung des Patienten in mehr als 85% der Fälle (50). Komplikationen der Thrombolyse sind Blutungen, das Kompartmentsyndrom und distale Embolisationen (73).

Mechanische Thrombektomie

Als eine weitere endovaskuläre Therapiestrategie kommt die perkutane mechanische Thrombektomie als Alternative zur lokalen Lyse oder als Ergänzung zum Einsatz. Es gibt verschiedene Systeme wie beispielsweise den RotarexTM-Katheter, welcher Thrombusmaterial ansaugt und fragmentiert und für akute und subakute Verschlüsse geeignet ist (50). In einer Studie, die die Effektivität sowie die Sicherheit mechanischer Rotationstherombektomien untersuchte, lag die technische Erfolgsrate bei 94,7%. Komplikationen waren distale Embolisationen (6%) und Perforationen (1,2%) (74). Die Rotationstherombektomie stellt insgesamt eine effektive und sichere Alternative zu den etablierten therapeutischen Maßnahmen in der Behandlung von Patienten mit akuten arteriellen Gefäßverschlüssen mit hohen Offenheits- und niedrigen Komplikationsraten dar (75, 76).

1.3 Periphere Embolisationen bei endovaskulären Interventionen und Übersicht über Embolieprotektionssysteme

Durch den rasanten Fortschritt in den interventionellen Therapiemöglichkeiten hat die Gefäßmedizin im letzten Jahrzehnt einen starken Trend hin zur endovaskulären Therapie erfahren. Diese nehmen einen zentralen Stellenwert ein, da sie eine Reihe an Vorteilen mit sich bringen, unter anderem einen im Schnitt kürzeren Krankenhausaufenthalt und eine geringere periprozedurale Morbidität (6).

Eine gefürchtete Komplikation perkutaner Interventionen ist die periprozedurale Embolisation mit potenziellem klinischem Folgeschaden (77-79). Distale Embolisationen können zu akuten ischämischen Symptomen der betroffenen Extremität führen und somit eine Gefährdung der jeweiligen Extremität zur Folge haben (80). Durch einen Verschluss des Gefäßbettes kann zudem der Einsatz zusätzlicher Techniken, einschließlich Thrombektomie oder Thrombolyse, erforderlich werden. Dies führt zu längeren Eingriffszeiten, Gebrauch größerer Kontrastmittelmengen, höherer Strahlenbelastung und birgt Komplikationsrisiken (z.B. Blutungen unter Thrombolyse) (81). In der Abbildung 7 wird eine periprozedurale Embolisation bei einem Patienten, welcher eine PTA ohne Filtereinsatz bekam, angiographisch dargestellt. Zur Vorbeugung bzw. Vermeidung dieses Phänomens sind Filterprotektionssysteme entwickelt worden, um embolische Ereignisse während der Intervention zu verhindern.

Embolisationen im Versorgungsgebiet der A. carotis oder der Koronararterien können zu lebensbedrohlichen Komplikationen mit Schlaganfall bzw. Myokardinfarkt führen. Zum Schutz vor solchen Komplikationen wurden Filterprotektionssysteme bereits erfolgreich in der Karotisstenangioplastie und bei Katheterinterventionen an aortokoronaren Bypässen eingesetzt (82-85).

David et al. sind der Meinung, dass das Risiko für eine distale Embolisation schon mit dem „Nadelstich“ beginnt und mit jedem Gebrauch eines Drahtes, eines Katheters, eines Ballons oder jeglicher anderen Manipulation steige (86). Das Auftreten peripherer Embolisationen bei Katheterinterventionen der Beinarterien ohne Filterprotektion variiert in den meisten Publikationen zwischen 1-20% bei iliakalen, femoralen und poplitealen Interventionen (80, 87, 88).

Während der Einsatz von Filterprotektionssystemen sich bei Eingriffen im Bereich der oben genannten Gefäßterritorien bewährt hat, wurde der Gebrauch von Filterprotektionssystemen bei

Interventionen an den Arterien der unteren Extremität aufgrund potenzieller Komplikationen wie Gefäßverletzung und Einklemmung des Filterkörbchens, fragwürdiger Signifikanz von embolischen Ereignissen und im Hinblick auf die Kosten teils kritisch beurteilt (89).

Embolieprotektionssysteme können eingeteilt werden in distale Filtersysteme sowie distale und proximale Ballonokklusionssysteme. Proximale Ballonokklusionssysteme haben im Gegensatz zu den distalen Protektionssystemen (Okklusionsballon, Filter) den Vorteil, dass die Stenose nicht passiert werden muss, bevor das System entfaltet werden kann. Breite Anwendung finden proximale Okklusionssysteme in der Karotis-Angioplastie zur Protektion der zerebrovaskulären Strombahn. Es werden jeweils ein Okklusionsballon in die A. carotis communis sowie ein Ballon in die A. carotis externa platziert, sodass ein retrograder Fluss (Umkehr des Blutflusses, „flow reversal“) in der A. carotis interna gewährleistet wird. Das Kollateralsystem des Circulus Willisii bildet die Grundlage für dieses Vorgehen.

Distale Ballonokklusionssysteme bestehen aus einem Führungsdraht mit einem Okklusionsballon an seinem distalen Ende. Das Konzept der distalen Protektion mit Ballonokklusion wurde von Jacques Theron entworfen (90). Das System stoppt durch einen kompletten Gefäßverschluss vorübergehend den Blutfluss, während die Intervention durchgeführt wird. Jeglicher in einer stagnierenden Blutsäule gefangene Debris kann aspiriert werden, bevor der Okklusionsballon entleert wird.

Vorteile umfassen das Einfangen und Ansaugen einer Mehrheit von Partikeln, von denen viele klein sind ($< 250\mu\text{m}$). Nachteile dieser Form der distalen Protektion ist der passagere komplette Verschluss des Gefäßes. Außerdem besteht das potenzielle Risiko, dass Debrismaterial abschwemmt, sobald der Ballon deflatiert ist (91).

Ein anderer, eleganterer Ansatz, ist die Platzierung eines Filterkorbes, um embolisierten Debris aufzufangen, während der Blutfluss aufrechterhalten wird, was bevorzugt bei Patienten mit schwerer Ischämie der unteren Extremität einen Vorteil darstellt. Von Nachteil ist potenziell die Durchlässigkeit für kleine Partikel, ferner die Möglichkeit von Komplikationen im Zusammenhang mit der Platzierung und dem Bergen des Filterkorbes.

Das SpiderFX™ -Protektionssystem als Filter-basiertes System ermöglicht mit Hilfe der Verwendung eines Führungsdrahtes eine initiale Läsionspassage und eine gezielte Platzierung des Katheters distal der Läsion. Röntgendichte Marker erleichtern eine schnelle Filterpositionierung über den Führungskatheter. Die verfügbaren Filtergrößen liegen zwischen 3 bis 7mm. Der Filter sollte an die exakte Größe des betroffenen Gefäßes angepasst werden,

um Gefäßverletzungen und Vasospasmen zu vermeiden (86). Das SpiderFXTM - Protektionssystem kann, gemäß der Anwendungsinstruktionen (Instructions for use, IFU), eingesetzt werden zur distalen Embolieprotektion bei endovaskulären Eingriffen der peripheren und koronaren Zirkulation sowie im Bereich der A. carotis.

In der nachfolgenden Tabelle wird eine Übersicht der gebräuchlichen distalen Filterprotektionssysteme mit den jeweiligen Spezifika dargestellt.

Tabelle 5: Übersicht über gebräuchliche Filterprotektionssysteme (92)

| Bezeichnung | Hersteller | Spezifika | Studienlage für Eingriffe an den Beinarterien |
|--------------------------------------|---|---|--|
| RX Accunet TM | Abbott Vascular, Abbott Park, IL, USA | Porengröße: 150 µm Filterlänge: 11 mm | / |
| Angioguard TM RX | Cordis Corporation, Bridgewater, NJ, USA | Porengröße: 100 µm Filterlänge: 5,5 mm | / |
| Filter Wire EZ TM | Boston Scientific, Natick, MA, USA | Porengröße: 110 µm Filterlänge: 10 mm | Müller-Hülsbeck et al. (96) |
| GORE TM Embolic Filter | W.L. Gore & Ass., Flagstaff, AZ, USA | Porengröße: 100µm Filterlänge: 11 mm | / |
| NAV ^{6TM} Emboshield | Abbott Vascular, Santa Clara, California | Porengröße: 120 µm Filterlänge: 5,5 mm | Wasty et. al. (105) Banerjee et al. (112) Krishnan et al. (104) Shammas et al. (81) |
| Spider FX TM | ev3/Covidien, Plymouth, MN, USA | Porengröße: 70-200 µm Filterlänge: 15 mm | Roberts et al. (107) Krishnan et al. (104) Shammas et al. (88,81) Karnabaditis et al. (108) |

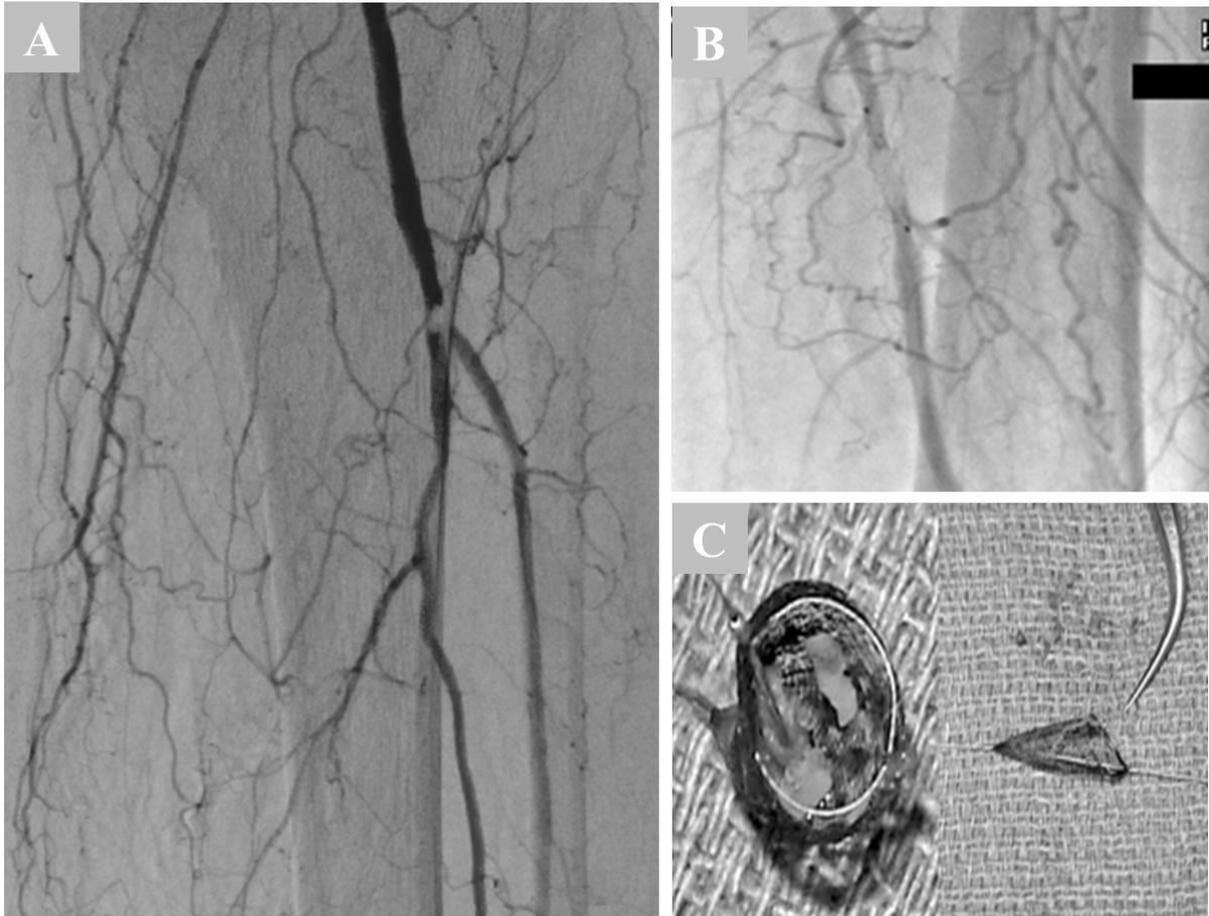


Abbildung 7: (A) Patient mit PTA, Embolisation ohne Filtereinsatz. (B) Große periprozedurale Filterembolisation mit ersichtlich in der Angiographie, (C) korrespondierend ein „voller Korb“: Makro- und Mikroembolisation (Abbildung aus (86))

2. ZIELSETZUNG

Ziel der wissenschaftlichen Arbeit ist es, die Sicherheit und Effektivität von Filterprotektionssystemen bei endovaskulären Eingriffen der Beinarterien zu evaluieren.

Endovaskuläre Eingriffe mit modernen Kathetertechnologien haben die Therapie der PAVK revolutioniert. Heute wird allgemein eine "endovascular first"-Strategie gegenüber der primär chirurgischen Revaskularisation präferiert, wenn bei akzeptabler Erfolgsrate und Patientensicherheit durchführbar. Mit verbesserten Materialien wie medikamentenbeschichteten Ballonkathetern und hochflexiblen Stentsystemen konnten die Offenheitsraten nach endovaskulärer Therapie signifikant verbessert werden. Neben der Blutung stellt insbesondere die periprozedurale Embolisation von Plaque- oder Thrombusmaterial eine klinisch relevante Komplikation dar, die das Interventionsergebnis nachhaltig beeinträchtigen und durch Verlegung distaler Arterien an Unterschenkel und Fuß die Durchblutungssituation sogar verschlechtern kann. Eine beträchtliche Embolisationsrate wird bei der Rekanalisation (sub-) akuter Verschlüsse und beim Einsatz mechanischer Thrombektomie- bzw. Atherektomiesysteme beobachtet. Filtersysteme kommen bei endovaskulären Eingriffen zum Einsatz, um die Embolisationsgefahr zu reduzieren, zum Beispiel bei der Stentangioplastie der A. carotis oder auch beim katheterbasiertem Aortenklappenersatz (84, 85).

Für Kathetereingriffe an den Beinarterien ist der Einsatz von Filtersystemen bisher nicht allgemein etabliert und mit zusätzlichen Kosten verbunden. Mit dem SpiderFX™ - Protektionssystem steht jedoch ein benutzerfreundliches Filtersystem für die peripheren Arterien in Größen von 3 bis 7 mm zur Verfügung (86). Am Zentrum besteht eine mehrjährige Erfahrung mit dem Einsatz des genannten Filtersystems bei Eingriffen an den Oberschenkelarterien an mehreren Hundert Patienten mit PAVK (Stadium II-IV nach Fontaine). Am Zentrum werden zudem alle Patienten strukturiert prä- und postinterventionell klinisch und hämodynamisch evaluiert.

Ziel der retrospektiven Arbeit ist es, auf Basis dieser großen Kohorte die Sicherheit (zum Filtersystem assoziierte Komplikationen) und Effektivität (Rate periprozeduraler Durchblutungsverschlechterung infolge Embolisation) des Systems bei endovaskulären Eingriffen der Beinarterien nachzuweisen und, mittels multivariater Analyse, klinische und prozedurale Prädiktoren für die Embolisation von Debris in den Filter zu ermitteln.

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Retrospektive Datenerhebung und Patientenidentifikation

Die Studie wurde am Institut der Klinischen Radiologie und der Abteilung Angiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des LMU Klinikums, München, durchgeführt. In einer retrospektiven Datenanalyse (2008-2016) wurden alle interventionellen Verfahren mit dem Einsatz des SpiderFXTM-Filterprotektionssystems identifiziert.

Dazu wurde im Picture Archiving and Communication System (PACS) nach folgenden drei Schlagwörtern gesucht:

- „Embolieprotektion“
- „Filter“ und
- „Spider“

Auf diesem Wege wurden 381 Patienten identifiziert und in eine Excel-Tabelle aufgenommen (Patientendaten anonymisiert). Eingeschlossen in die Analyse wurden Patienten, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Symptomatische PAVK im Stadium Rutherford I/2 bis III/6 mit akutem, subakutem oder chronischem Beschwerdeverlauf
- Katheterintervention mit perkutaner transluminaler Angioplastie und/oder Stentimplantation und/oder Atherektomie mit einem directionalen Atherektomie-Katheter der Hawk-Familie (SilverHawkTM, RockHawkTM, Turbo HawkTM) und/oder Rotationsthrombektomie (RotarexTM) im Bereich der femoropoplitealen Arterien
- Durchführung unter Einsatz eines Embolieprotektionssystems (SpiderFXTM, Filtergröße 3-7mm)
- Komplette Dokumentation der prä- und postinterventionellen klinischen und hämodynamischen Daten sowie der prozeduralen Bilddaten (Serien der digitalen Subtraktionsangiographie)

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Patienten mit asymptomatischer PAVK
- Interventionen in anderen Gefäßterritorien, etwa den Beckenarterien, renoviszeralen oder supraaortalen Arterien bzw. im venösen System
- Inkomplette Dokumentation der klinischen, hämodynamischen oder prozeduralen Daten bzw. inkomplette angiographische Dokumentation

3.2 Interventionelle Prozeduren und Begleitmedikation

Für die durchgeführten Angiographien wurde bis einschließlich 09/2014 die Anlage Polystar T.O.PTM, Siemens Healthcare, Erlangen Deutschland verwendet, ab 10/2014 eine Artis Zee multi-purpose Anlage, Siemens Healthcare, Erlangen Deutschland.

Im Folgenden wird das routinemäßige interventionelle Vorgehen dargelegt:

Unter sterilen Bedingungen und nach Lokalanästhesie der Punktionsstelle erfolgte bei dem in Rückenlage liegenden Patienten die Punktion der A. femoralis communis. Bei proximal gelegenen Obstruktionen erfolgte eine retrograde Punktion kontralateral mit Crossover-Manöver, bei distal gelegenen Obstruktionen hingegen ein ipsilateraler antegrader Zugang. Nach fluoroskopiegesteuertem Vorschub des Führungsdrahtes erfolgte in Seldinger-Technik das Einbringen einer Angiographieschleuse (6-8 French), anschließend die Gabe von 5.000 Einheiten unfraktionierten Heparins intraarteriell. Nun wurde die Ausgangssituation mithilfe von DSA-Serien der kompletten Beinstrombahn unter Einsatz eines nicht-ionischen, wasserlöslichen Kontrastmittels (Solustrast 300TM, Iopamidol 300mg/ml; Bracco Imaging GmbH, Konstanz, Germany) dargestellt.

Im Anschluss erfolgte die Drahtpassage der Läsion, in der Regel mit einem 0.018-Draht (V-18TM ControlWire) und unter Einsatz eines geraden Support-Katheters (TrailBlazerTM Support-Katheter). Nach Verifizierung der korrekten intraluminalen Platzierung distal der Obstruktion wurde das SpiderFXTM-Filtersystem über den 0.018-Draht vorgebracht. Nach Entfernung des Primärdrahts wurde das an einem 0.014-Draht befestigte Filterkörnchen (Durchmesser 3-7 mm, je nach Gefäßdurchmesser distal der Läsion) aus dem Trägerkatheters freigesetzt und mindestens 2 cm distal der Läsion entweder femoropopliteal oder in einer Unterschenkelarterie platziert. Nach Entfernung des Trägerkatheters erfolgte die weitere

Intervention über den Filterdraht. Je nach Indikation wurde nun eine Atherektomie, Rotationsthrömbektomie und/oder eine PTA mit/ohne Stentimplantation durchgeführt, bedarfsweise ergänzt durch eine Aspirationsthrömbektomie oder lokale intraarterielle Lysetherapie. Ebenfalls erfolgte bedarfsweise eine zusätzliche endovaskuläre Behandlung des iliakalen Einstroms bzw. des kruralen Ausstroms.

Am Interventionsende erfolgte stets eine angiographische Darstellung des Filterkörbchens (in 2 Ebenen). Nach Filterbergung erfolgte eine komplette Abschlussangiographie zur Dokumentation des Interventionsergebnisses. Nach Entfernung allen Kathetermaterials wurde die Punktionsstelle verschlossen, nach Möglichkeit mit Hilfe eines Verschlusssystems.

Die nachfolgende Tabelle 6 enthält eine Auflistung der bei den Interventionen an den femoropoplitealen Arterien verwendeten Materialien mit den jeweiligen Herstellerangaben.

Eine bestehende medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung wurde periprozedural fortgeführt. Postinterventionell erfolgte eine duale Plättchenhemmung für einen Zeitraum von 1-6 Monaten. Diesbezüglich erfolgte, sofern nicht bereits in der Dauermedikation vorhanden, unmittelbar postinterventionell ein Loading mit Clopidogrel 300 mg per os und/oder ASS 500 mg iv. Im Falle einer vorbestehenden therapeutischen Antikoagulation wurde diese präinterventionell pausiert, postinterventionell in diesem Fall die orale Antikoagulation mit einer einfachen Thrombozytenaggregationshemmung (ASS oder Clopidogrel) kombiniert

Tabelle 6: Auflistung der regelhaft bei den Katheterinterventionen verwendeten Materialien mit Herstellerangaben

| Materialien | Produkt/Hersteller | Spezifika |
|----------------|---|---|
| Schleusen | Radifocus Introducer II Sheath, Terumo Europe, Leuven, Belgien | 6F-8F 10 cm Länge (antegrader Zugang) |
| | Destination Guiding Sheath, Terumo Europe, Leuven, Belgien | 6F-8F 45 cm Länge (crossover-Zugang) |
| Führungsdrähte | Radifocus Guidewire Standard M, Terumo Europe, Leuven, Belgien | 0.035“ Länge 180/300 cm |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| | V-18™ ControlWire; Guidewire, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA | 0.018“ Länge 200/300 cm |
| Führungskatheter | TrailBlazer™ Support-Katheter, Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA, USA | Straight tip Für 0.018” Draht (4F) Für 0.035” Draht (5F) Länge 90/135 cm |
| Filterprotektions- system | SpiderFX™; Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA, USA | Filtergröße 3-7 mm 0.014“ Draht, Länge 320 cm |
| Ballonkatheter | Passeo-18; BIOTRONIK AG, Bülach, Schweiz Passeo-18 Lux; BIOTRONIK AG, Bülach, Schweiz | Unbeschichteter Ballon, over the wire (0.018 inch), Ballondiameter 3-7 mm, Ballonlänge 20-200 mm, Katheterlänge 90/130 cm Medikamentenbeschichteter Ballon (Paclitaxel 3,0 µg/mm ²), over the wire (0.018 inch), Ballondiameter 3-7 mm, Ballonlänge 40-120 mm Katheterlänge 90/130 cm |
| Stent-Systeme | Astron Pulsar™; BIOTRONIK AG, Bülach, Schweiz | Selbstexpandierbarer Nitinol Stent, over the wire (0.018 inch) Stentdiameter 4-7 mm Stentlänge 20-80 mm Katheterlänge 70/135 cm |

| | | |
|--------------------------------|--|---|
| | S.M.A.R.T. Flex; Cordis Inc., Santa Clara, CA, USA | Selbstexpandierbarer Nitinol Stent, over the wire (0.035 inch) Stentdiameter 5-8 mm Stentlänge 40-200 mm Katheterlänge 80/120 cm |
| Atherektomie-System | HawkOne Directional Atherectomy System; Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA, USA | 6F, 7F Crossing-Profil 2.2/2.6 cm Länge 114/135 cm |
| Rotations-thrombektomie-System | Rotarex™ S-Katheter; Straub Medical AG, Wangs, Schweiz | 6F/8F Länge 85/135 cm |
| Verschlussysteme | ExoSeal, Cordis Inc., Santa Clara, CA, USA FISH, Femoral Introducer Sheath & Hemostasis Device, Morris Innovative Inc., Bloomington, IN, USA Perclose Proglide™ suture-mediated closure system, Abbott Vascular, Chicago, Ill, USA | 6F, 7F 6F Alle Schleusengrößen, eingesetzt bei 8F |

3.3 Erfassung der klinischen Daten

Standardisiert wurden bei allen am Zentrum behandelten Patienten prä- und postinterventionell eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung durchgeführt mit Palpation der Pulse und Auskultation der peripheren Arterien, ferner eine Routinelaboruntersuchung (Blutbild, Kreatinin, TSH, Gerinnung).

Für die klinische Charakterisierung der Patienten im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden demographische Basischarakteristika genau so erfasst wie kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren sowie Begleiterkrankungen wie eine chronische Niereninsuffizienz. Für die

Studie relevante Informationen zur vorbestehenden Dauermedikation waren Angaben zur Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure, ADP-Antagonisten wie Clopidogrel), oralen Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon, direkte orale Antikoagulanzen wie z.B. Rivaroxaban) und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine).

Die Durchblutungsstörung der unteren Extremitäten wurde charakterisiert in Bezug auf Symptombdauer, Gehstrecke sowie das Bestehen von Ruheschmerzen oder Fußläsionen. Vorhergehende Gefäßeingriffe wurden erfasst. Das Stadium der PAVK wurde gemäß der Rutherford-Klassifikation kategorisiert (siehe Tabelle 2).

Diese Daten wurden aus den elektronisch gespeicherten Arztbriefen zur präinterventionellen Vorstellung in der Abteilung für Angiologie entnommen. Eine Übersicht über die erhobenen klinischen Daten gibt die Tabelle 7.

Tabelle 7: Erfasste klinische Daten

| Parameter | Zusatzinformationen |
|---------------------------------|---|
| Alter | Zum Zeitpunkt der Intervention |
| Geschlecht | 1= weiblich 2= männlich |
| Begleiterkrankungen | 1= ja 0= nein Diabetes mellitus, CAVK (Karotisstenose, stattgehabter ischämischer Schlaganfall oder Karotis-TEA/Stent), KHK, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie |
| Nikotinabusus | 0= nein 1= ja 2= Ex-Raucher |
| Medikamentöse Therapie | Statintherapie, einfache oder duale Thrombozytenaggregationshemmung, orale Antikoagulation |
| Kreatinin | in mg/dl |
| PAVK Stadium präinterventionell | Nach Fontaine und Rutherford |

| | |
|-------------------------------|---|
| Klinische Symptompräsentation | 1= ja 0= nein Claudicatio, Ruheschmerz, sensomotorisches Defizit, Ulcera |
| Symptombdauer | in Tagen |

3.4 Angiologische Diagnostik

Zusätzlich zur klinischen Charakterisierung wurden sowohl die prä- als auch die postinterventionelle hämodynamische Situation der einzelnen Patienten evaluiert. Diesbezüglich bedeutsam waren der mittels CW-Doppler-Sonographie gemessene ABI und die segmentale elektronische Oszillographie.

Zur Bestimmung des ABI wurden die mittels CW-Dopplersonde bestimmten systolischen Knöchelarteriendrucke von A. tibialis posterior und A. tibialis anterior beider Beine bestimmt. Der für jedes Bein höhere der jeweils beiden gemessenen Werte wurde dividiert durch den Mittelwert der mittels CW-Doppler-Sonde über der A. brachialis beidseits abgeleiteten systolischen Arteriendrucke. Bei Blutdruckdifferenzen von mehr als 10mmHg wurde der höhere der beiden Arteriendrucke als Nenner verwendet. (93).

$$\text{ABI} = \frac{\text{systolischer Knöchelarterienverschlussdruck}}{\text{mittlerer systolischer Arteriendruck}}$$

Ein ABI-Wert von < 0,9 gilt als beweisend für eine PAVK (Empfehlungsgrad A, Evidenzklasse 1) mit einer Sensitivität für das Vorliegen einer mindestens 50%-igen Gefäßstenose von 95 % und einer Spezifität von nahezu 100% (1, 26). ABI-Werte über 1,3 sind Ausdruck einer Mönckeberg-Mediasklerose mit inkompressiblen Knöchelarterien, wie sie bei Diabetikern, chronisch Niereninsuffizienten und dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelten Patienten zu finden sind (93). Die Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Interpretation des ABI-Wertes.

Tabelle 8: Interpretation des ABI (1)

| ABI-Wert | Schweregrad der pAVK |
|------------|--|
| > 1,3 | falsch hohe Werte (Verdacht auf Mediasklerose) |
| > 0,9 | Normalbefund |
| 0,75 - 0,9 | leichte pAVK |
| 0,5 - 0,75 | mittelschwere pAVK |
| < 0,5 | schwere PAVK (kritische Ischämie) |

Als weitere nicht-invasive Untersuchungsmethode wurde die elektronische Stufenoszillographie zur Schweregraderfassung und Höhenlokalisierung von Durchblutungsstörungen verwendet. Der Volumenpuls einer Extremitätenarterie führt indirekt auch zu pulsatilen Volumenschwankungen des zugehörigen Extremitätensegments, welche gemessen und aufgezeichnet werden können. Nach einer mechanischen Ableitung mittels spezieller Verschlussdruckmanschetten und elektronischer Aufarbeitung kann anhand der etagenweisen Darstellung eine Verschlusslokalisierung erfolgen. In Bezug auf die Schwere der Durchblutungsstörung erfolgt eine Beurteilung der Kurvenform, der Amplitudenhöhe, der Seitendifferenz, und der Kurvenzeitwerte (94).

Eine Zunahme des ABI um 0,10 wird als hinreichender Beleg für eine erfolgreiche Verbesserung der Durchblutung nach einem Kathetereingriff angesehen (95). In der Situation Mediasklerose wurde alternativ eine Verbesserung des vorfußoszillographischen Befundes um eine Kategorie in der semiquantitativen Analyse als Kriterium der hämodynamischen Verbesserung angesehen. Die Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die erhobenen angiologisch-hämodynamischen Daten.

Tabelle 9: Angiologisch-hämodynamische Daten

| Parameter | Zusatzinformationen |
|---|---|
| Prä- und postinterventionelle Knöchelarteriendruckwerte und Knöchel-Arm-Index (ABI) | A. tibialis anterior (ATA) und A. tibialis posterior (ATP) in mmHg |
| Oszillographie Vorfuß und Großzehe prä- und postinterventionell | 0= Nulllinie 1= schwer pathol. 2= leicht pathol. 3= normal |

3.5 Radiologische Diagnostik

Mithilfe der Verwendung des Radiologieinformationssystems (RIS; Syngo™ Workflow; Siemens Medical Solutions, Erlangen, 20 Germany) und des Picture Archiving and Communication System (PACS; SYNGO™ PACS, Siemens Medical Solutions) wurden die digitalen Subtraktionsangiographie (DSA-) Serien ausgewertet. Zunächst wurden die Durchblutungsstörung der unteren Extremitäten charakterisiert in Bezug auf das Vorliegen einer Stenose oder eines Verschlusses, einer neu aufgetretenen Läsion oder eines Rezidivs oder einer In-Stent-Restenose. Ferner wurden die Läsionslänge, der Gefäßdurchmesser distal der Läsion, der distale Abstrom (0,1-,2-,3- Gefäßabstrom) und die Interventionsdauer bestimmt.

Zudem erfolgte eine Beurteilung des betroffenen Gefäßes nach dem Ausmaß der Kalzifikation sowie des Vorhandenseins eines sichtbaren Thrombus.

Weiterhin relevant für die Studie war die Erfassung der Art des Eingriffs und die verwendeten Materialien (Ballonangioplastie, Stentangioplastie, Atherektomie, Rotationsthrömbektomie etc.). Schließlich erfolgte die Beurteilung des jeweiligen Eingriffs hinsichtlich der periprozeduralen Embolisation in den Filter.

Die Tabelle 10 gibt einen Überblick über die erhobenen prozedurspezifischen Daten.

Tabelle 10: Prozedurspezifische Daten

| Parameter | Zusatzinformationen |
|--|--|
| Charakterisierung der Durchblutungsstörung | Stenose vs. Verschluss, De novo vs. Rezidiv, In-Stent- Restenose |
| Läsionslänge | in cm 1: <5cm, 2: 5-10cm, 3: 10-15cm, 4: >15cm |
| Sichtbarer Thrombus | 0= nein 1=ja |
| Kalzifikation | 0= keine 1= moderat 2= schwer |
| Distaler Abstrom | 0, 1-, 2-, 3- Gefäßabstrom |
| Gefäßdurchmesser distal | in mm |
| Filtergröße | in mm: 3,4,5,6,7 |
| Eingriff | Ballonangioplastie, Stentangioplastie, Einsatz spezieller Scoring-Ballokatheter, Atherektomie, (Rotations-) Thrombektomie, lokale Lyse |
| Interventionsdauer | in min |
| Ergebnis Filter | Siehe Tabelle 11 |

Diese Parameter wurden einzeln erhoben und ausgewertet. Wichtig zu erwähnen ist, dass eine Kombination verschiedener endovaskulärer Techniken während eines Eingriffs bei einem einzelnen Patienten möglich war.

Auf Basis der DSA-Sequenzen wurde der Filterinhalt bewertet und in Grade eingeteilt (siehe Tabelle 11). Dabei wurde eine modifizierte Form der Schweregradeinteilung von Müller-Hülsbeck verwendet mit einem zusätzlichen Grad 5 (96). Die Abbildung 8 demonstriert diese anhand angiographischer Bilder.

Tabelle 11: Schweregradeinteilung des Embolisats im Filter (96)

| Grad | Filterinhalt |
|------|--|
| 0 | Kein Embolisat |
| 1 | Sludge mit partieller Okklusion einzelner Filtermaschen |
| 2 | Sichtbare Partikel, mit mindestens 0,2mm Größe |
| 3 | Mind.0,2mm Partikelgröße, bis zu 1/3 des Filters gefüllt |
| 4 | Mind. 0,2mm Partikelgröße, mehr als 1/3 des Filters gefüllt. |
| 5 | Komplett gefüllter Filter |

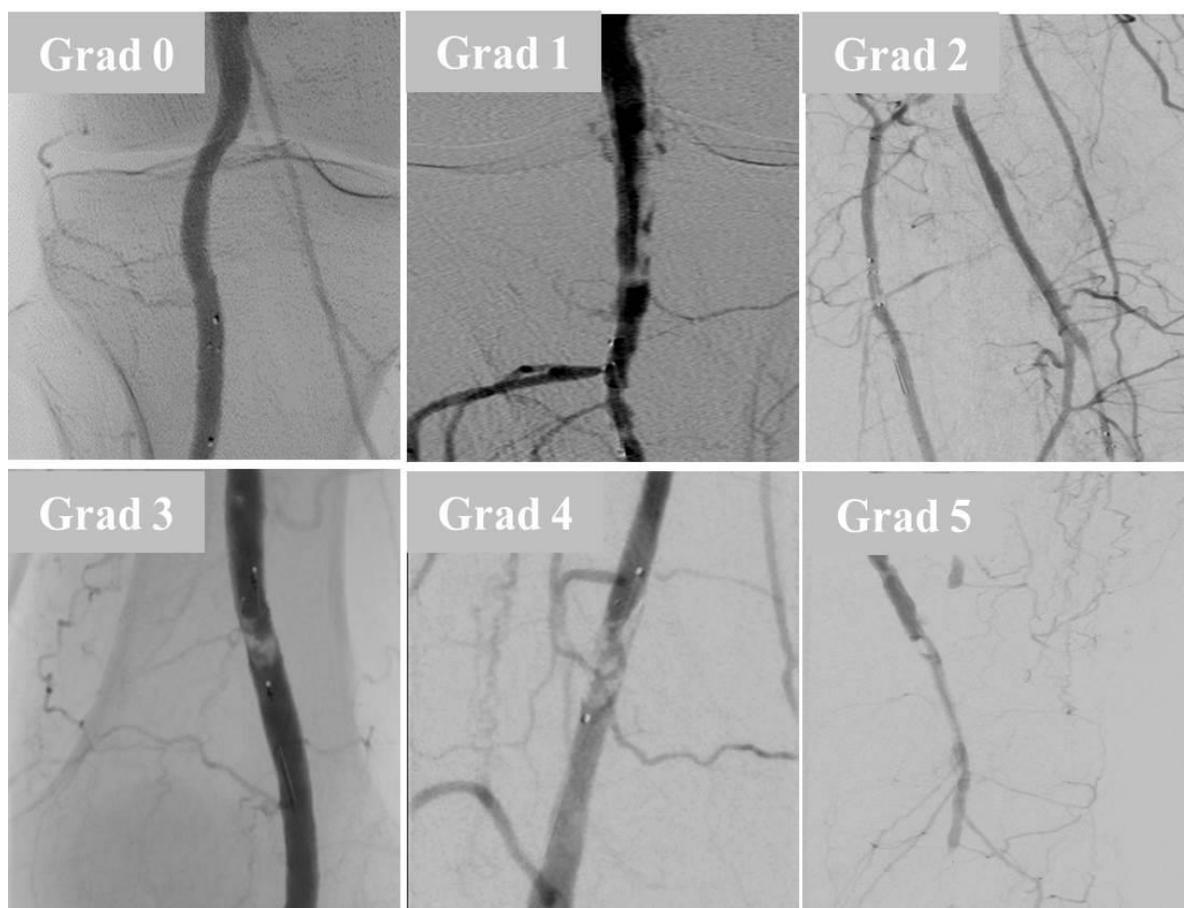


Abbildung 8: Übersicht über die Schweregradeinteilung des Embolisats im Filter (Schweregrad 0 bis 5) (96)

3.6 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Statistikprogramm R-Software verwendet (R Development Core Team, Wien, Österreich).

Nominalskalierte Daten sind angegeben mit dem prozentualen Anteil der zugeordneten Fälle (n, %). Kontinuierliche Daten sind unter Vermerk der jeweiligen Maßeinheit ausgedrückt mit Mittelwert \pm Standardabweichung. Es erfolgte zunächst der univariate Vergleich von Patienten mit klinisch als relevant anzunehmendem Embolisationsgrad im Filter (Grad ≥ 3 versus Grad 0-2) bezüglich klinischer, hämodynamischer und angiographischer Parameter. Dazu wurden eingesetzt der exakte Test nach Fisher (Vergleich kategorialer Variablen) bzw. der Rangsummentest nach Wilcoxon (Vergleich kontinuierlicher Variablen). Die Korrektur für multiples Testen erfolgte mit der Methode nach Bonferroni, wobei die Stärke des Zusammenhangs zur Filterembolisation als Odds-Ratio ausgedrückt wurde. Multiple logistische Regressionsmodelle wurden berechnet, mit schrittweiser Vorwärts- wie auch Rückwärtsselektion. Mit dem Ziel, möglichst homogene Gruppen hinsichtlich der Zielgröße „Grad der Filterembolisation“ zu finden, erfolgte eine iterative Partitionierung des Datensatzes anhand verschiedener Einflussgrößen im Sinne einer Entscheidungsbaumanalyse. Statistische Signifikanz wurde angenommen bei p-Werten $< 0,05$.

4. ERGEBNISSE

4.1 Klinische Charakterisierung des Patientenkollektivs

4.1.1 Basischarakteristika der Kohorte Allgemein

Insgesamt wurden 244 Patienten in die Auswertung eingeschlossen mit einem Durchschnittsalter von 71,41 (\pm 10,89) Jahren. Einhundertzweiunddreißig von 244 Patienten (53,9%) waren männlichen Geschlechts. Etwa 1/3 der 244 Patienten hatte eine KHK (29,4%) oder einen Diabetes mellitus (26,9%). Bei fast 1/5 der Patienten lag eine CAVK vor. Zweihundert Patienten hatten eine arterielle Hypertonie (82,3%) und 63,1% eine Dyslipidämie. Mehr als die Hälfte der Patienten war entweder Ex-Raucher oder rauchte zum Zeitpunkt der Intervention. Medikamentös nahmen 135 Patienten ein Statin ein (55,8%). Einhunderteinundachtzig (73,9%) der Patienten nahmen einen Thrombozytenaggregationshemmer ein. Hundertneunundvierzig Patienten davon nahmen einen einzigen TAH ein, der Rest unterlag einer dualen TAH zum Interventionszeitpunkt.

Die Symptombdauer lag im Mittel bei $61,46 \pm 132,11$ Tagen. Die Patienten waren bei der Kategorisierung der Symptombdauer in über und unter 14 Tagen in beiden Gruppen recht gleichmäßig verteilt. Knapp über 60 % der Patienten litten unter einer Claudicatio-Symptomatik, wobei fast 80 % darunter eine schwere Claudicatio-Symptomatik (Stadium I/3) aufwiesen. Etwa 20% der Patienten befanden sich mit ischämischen Ruheschmerzen im Stadium II/4 nach Rutherford. Ebenso rund 20% wiesen kleinflächige Nekrosen auf und wurden folglich dem Stadium III/5 zugeordnet. Nur ganz wenige Patienten (1,2%) hatten großflächige Nekrosen. Bei der Charakterisierung der Durchblutungsstörung fiel auf, dass knapp über die Hälfte der Patienten erstmals an der Läsion behandelt wurden, wohingegen 47,3% ein Rezidiv erlitten. In-Stent-Restenosen kamen in der Gesamtkohorte in 13,9% der Fälle vor. Bei fast jedem zweiten Patienten wurde ein Stent eingesetzt. Mithilfe der DSA-Sequenzen der Eingriffe konnten die Läsionen genauer charakterisiert werden. In nahezu 1/4 der Fälle war radiologisch ein Thrombus sichtbar. Die Läsionslängen waren recht gleichmäßig verteilt, wobei etwas häufiger Läsionen unter 5cm vorkamen. Die Kalzifikation der betroffenen Gefäße wurde ebenfalls ausgewertet. Über 1/3 der gesamten Patienten waren von einer moderaten oder schweren Kalzifikation betroffen. Bei der Auswertung des distalen Gefäßabstroms fiel auf, dass der Großteil der Patienten eine Ein- oder Zweigefäßversorgung aufwiesen (77,1%). Immerhin

18,9% besaßen eine Dreigefäßversorgung. Nur ein geringer Teil der Patienten (4,1%) litt unter einem Unterschenkelquerverschluss.

Die mittlere Interventionsdauer lag bei etwa 58,9 Minuten ($SD \pm 30$). Fast die Hälfte der Patienten hatten eine Untersuchungsdauer unter 55 Minuten. Knapp über 41% der Prozeduren dauerten über 60 min.

Es wurden primär femoropopliteale Läsionen behandelt. In 2% der Fälle war eine zusätzliche Intervention an den Iliakalarterien sowie in 31,1% der Fälle eine zusätzliche endovaskuläre Behandlung der kruralen Arterien erforderlich.

Der Eingriff war technisch erfolgreich bei 96,7% der Patienten. Eine Verbesserung der Hämodynamik am intervenierten Bein (Anstieg des ABI > 0.15 und/oder Verbesserung Vorfußszillographie um mindestens eine Kategorie) wurde in der postinterventionellen Kontrolle bei 93% der Patienten erreicht. Acht Patienten (3,3%) wurden nicht erfolgreich revaskularisiert; darunter 2 Patienten mit primärem Versagen von endovaskulären Rekanalisationsversuchen. Ein Patient wies nach einer Rotationsthrombektomie eine Blutung der A. poplitea auf mit der Notwendigkeit einer chirurgischen Revaskularisation. Fünf weitere Patienten erlitten innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingriff einen Frühverschluss. Bei einem dieser Patienten führte ein zusätzlicher Gefäßverschluss unterhalb des Knies zu einer fortgeschrittenen kritischen Extremitätenischämie mit der Folge einer Amputation.

Filterprotektionssysteme zwischen 3 und 6mm Größe wurden eingesetzt und im Hinblick auf die periprozedurale Embolisation ausgewertet. Eine Embolisation von Grad ≥ 3 im Filter und somit eine Makroembolie fand sich bei 37,3% der Patienten in der Gesamtkohorte. In Bezug auf die Basischarakteristika der Gesamtkohorte können detaillierte Informationen der Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12: Klinische, laborchemische und radiologische Variablen des gesamten Patientenkollektivs

| Variable | Patienten gesamt (n=244) |
|---------------------------|---------------------------------|
| Alter, MW \pm SA, Jahre | 71,41 \pm 10,89 |
| Männliches Geschlecht, % | 53,9 |

| | |
|---|---|
| Arterielle Hypertonie, % | 82,3 |
| Diabetes mellitus, % | 26,9 |
| KHK, % | 29,4 |
| CAVK, % | 18,8 |
| (Ex-)Nikotinabusus, % | 58,6 |
| Dyslipidämie, % | 63,1 |
| Statin, % | 55,8 |
| Thrombozytenaggregationshemmer, % | 73,9 |
| Mono, % | 60,8 |
| Dual, % | 12,7 |
| Kreatinin, MW \pm SA, g/dl ^l | 1,12 \pm 1,12 |
| Symptomdauer, MW \pm SA, Tage | 61,46 \pm 132,11 |
| Symptomdauer, % | <14d: 53,5 >14d: 46,5 |
| Rutherford- Stadium, % | I/2: 13,1 I/3: 47,3 II/4: 19,2 III/5: 19,2 III/6: 1,2 |
| Stenose vs. Verschluss, % | 27,3 vs. 72,7 |
| De novo vs. Rezidiv, % | 52,7 vs. 47,3 |
| In-Stent-Restenose, % | 13,9 |

| | |
|---|---|
| Stentimplantation, % | 49,8 |
| Läsionslänge, MW \pm SA, cm | 13,17 \pm 12,88 |
| Läsionslänge, % 1: <5cm, 2: 5-10cm, 3: 10-15cm, 4: >15cm | 1: 32,0 2: 25,0 3: 19,7 4: 23,4 |
| Sichtbarer Thrombus | 23,8 |
| Kalzifikation, % 0: keine, 1: moderat, 2: schwer | 0: 64,8 1: 23,4 2: 11,9 |
| Distaler Abstrom, % 0, 1-, 2-, 3- Gefäßabstrom | 0: 4,1 1: 40,2 2: 36,9 3: 18,9 |
| Filtergröße, % 3, 4, 5, 6, 7mm | 3: 11,1 4: 16,8 5: 24,2 6: 33,6 7: 14,3 |
| Filterergebnis \geq Grad 3, % | 37,3 |

4.1.2 Vergleich Basischarakteristika von Patienten in den verschiedenen Eingriffskategorien

Die 244 eingeschlossenen Patienten wurden in 3 Gruppen aufgeteilt. Die 141 Patienten der Gruppe 1 hatten als Eingriff nur eine PTA mit oder ohne Stentimplantation. Einundsechzig Patienten befanden sich in der Gruppe 2, diese hatten eine Atherektomie und/oder PTA und/oder Stentimplantation. Eine Rotationsthrombektomie und/oder PTA und/oder Stentimplantation erhielten 42 Patienten. Diese bilden die Gruppe 3.

Der Vergleich von klinischen, laborchemischen und radiologischen Parametern zwischen den einzelnen Patientengruppen mit den jeweiligen interventionellen Verfahren ist in Tabelle 13 wiedergegeben. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Altersverteilung der Patienten. Auch die Verteilung im Hinblick auf die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder eines Statins waren ähnlich ausgeprägt. Weiterhin waren das Vorkommen der kardiovaskulären Erkrankungen KHK, CAVK und Nikotinabusus in den drei Gruppen ähnlich verteilt. Patienten der Atherektomiegruppe hatten jedoch signifikant öfter eine arterielle Hypertonie, eine Dyslipidämie und einen Diabetes mellitus.

Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen gab es darüber hinaus im Hinblick auf die Symptombdauer. Patienten in der Rotationsthrombektomie-Gruppe hatten eine kürzere Symptombdauer und waren häufiger weiblichen Geschlechtes. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich diese Patienten oft mit einem akut- oder subakuten Geschehen mit sofortigem Interventionsbedarf in der Klinik vorstellten. Patienten in der Atherektomiegruppe hatten eine längere Symptombdauer und folglich häufiger chronische Läsionen. Die Rutherford-Kategorien zwischen den einzelnen Interventionen waren signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 9). Die wenigsten der Patienten hatten eine nur milde ausgeprägte Claudicatio-Symptomatik. Viele Patienten waren hingegen moderat bis schwer symptomatisch mit Claudicatio-Beschwerden oder ischämischen Ruheschmerzen. Hervorzuheben ist, dass das Stadium 5 (kritische Ischämie mit Fußläsion) etwas häufiger bei den mittels Rotationsthrombektomie behandelten Patienten vorkam.

Weiterhin wurden die DSA-Sequenzen der Eingriffe auf Läsionscharakteristika, unter anderem visuell sichtbare Thromben, untersucht und ausgewertet. Hier unterschieden sich die drei Gruppen nur leicht, wobei mit 33,3% am häufigsten Thromben in der Rotationsthrombektomie-Gruppe radiologisch sichtbar waren. Die Läsionslänge zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen interventionellen Verfahren auf (siehe Abbildung 10). Auch das

Vorhandensein von Kalzifikationen am betroffenen Gefäß wurde radiologisch ausgewertet, wobei kein wesentlicher Unterschied zwischen den 3 Gruppen zu sehen war. Es bestand lediglich ein Trend zu vermehrt schweren Kalzifikationen in der RotarexTM-Gruppe. Bei der Betrachtung der Variable Stenose vs. Verschluss fiel auf, dass alle Patienten in der Thrombektomie-Gruppe einen Gefäßverschluss hatten. Bei der Atherektomie-Gruppe lagen vermehrt Stenosen gegenüber Verschlüssen vor (60,7%).

Auch der distale Abstrom nachfolgend des behandelten femoropoplitealen Gefäßsegments wurde zwischen den verschiedenen interventionellen Verfahren verglichen. Es war kein signifikanter Unterschied festzustellen (siehe Abbildung 11). Eine Dreigefäßversorgung am Unterschenkel hatten die wenigsten Patienten (im Mittel 18,9%). Zwei Gefäße waren bei immerhin 37% der Patienten vorhanden, wobei die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine Eingefäßversorgung (40,2%) aufwies. Ein Unterschenkelquerverschluss war äußerst selten (4,1%).

Fast 2/3 der Patienten der PTA-Gruppe wurden an der Läsion erstmals behandelt. Im Gegensatz dazu handelte es sich bei knapp über der Hälfte der Patienten der Atherektomie-Gruppe und bei sogar 71,4% der Patienten der Thrombektomie-Gruppe um vorbehandelte Läsionen. Auch In-Stent-Restenosen kamen in diesen beiden Gruppen signifikant vermehrt vor. Es war ferner ein signifikant höherer Einsatz von Stents in der PTA Gruppe anzutreffen.

Es wurden Filter in verschiedenen Größen (in mm) eingesetzt, siehe Abbildung 12. Der Inhalt im Filter wurde wie schon in Tabelle 11 aufgelistet, in 5 Grade eingeteilt. Die Aufteilung ist in Abbildung 13 nochmals graphisch dargestellt. Nur 18% der Patienten hatten keinerlei sichtbare Partikel im Filter.

Trotz Filterprotektion lag die distale Embolisationsrate im Durchschnitt bei 4,1% (n = 10): PTA/Stent 4,9% (n = 7), Atherektomie 1,6% (n = 1), Rotationsthrombektomie 4,8% (n = 2)

Eine Makroembolie, welche als klinisch signifikant einzustufen wäre (≥ 3 Grad im Filter), fand sich bei 37,3% der Patienten in der Gesamtkohorte. Jeder dritte Patient in der PTA/Stent-Gruppe und Atherektomie-Gruppe hatte somit eine Makroembolie (\geq Grad 3 im Filter) und fast jeder zweite Patient in der RotarexTM-Gruppe.

Tabelle 13: Vergleich klinischer, laborchemischer und radiologischer Variablen von Patienten in den drei Untergruppen

| Variablen | PTA/Stent n= 141 | Atherektomie n= 61 | Rotations- thrombektomie n= 42 | Signifikanz (P-Wert) |
|---|-----------------------------|-------------------------------|---|---------------------------------|
| Alter, MW \pm SA, Jahre | 71,7 \pm 10,9 | 71,6 \pm 9,4 | 70,3 \pm 12,9 | 0,906 |
| Männliches Geschlecht, % | 56,3 | 60,7 | 35,7 | 0,030 |
| Arterielle Hypertonie, % | 78,9 | 93,3 | 78,0 | 0,026 |
| Diabetes mellitus, % | 23,9 | 42,6 | 14,3 | 0,002 |
| KHK, % | 30,3 | 23,0 | 35,7 | 0,344 |
| CAVK, % | 16,9 | 23,0 | 19,0 | 0,586 |
| (Ex-)Nikotinabusus, % | 57,1 | 65,6 | 53,7 | 0,235 |
| Dyslipidämie, % | 63,4 | 73,3 | 47,6 | 0,031 |
| Statin, % | 54,3 | 58,3 | 57,1 | 0,861 |
| Thrombozytenaggregations- hemmer, % | 69,7 | 80,3 | 78,6 | 0,231 |
| Mono, % | 56,3 | 72,1 | 59,5 | 0,106 |
| Dual, % | 12,7 | 8,2 | 19,0 | 0,292 |
| Kreatinin, MW \pm SA, g/dl ¹ | 1,13 \pm 0,88 | 1,25 \pm 1, 45 | 1,30 \pm 1,29 | 0,638 |
| Symptombdauer, MW \pm SA, Tage | 60,48 \pm 136,29 | 104,38 \pm 162,42 | 16,05 \pm 31,62 | 0,000 |
| Symptombdauer, % | | | | 0,000 |
| <14d | 56,6 | 29,8 | 71,4 | |
| >14d | 43,4 | 70,2 | 28,6 | |
| Rutherford- Stadium, % | | | | 0,006 |
| I/2: | 10,6 | 21,3 | 9,5 | |
| I/3: | 47,2 | 47,5 | 47,6 | |
| II/4: | 20,4 | 6,6 | 33,3 | |
| III/5: | 20,4 | 24,6 | 7,1 | |
| III/6: | 1,4 | 0,0 | 2,4 | |

| | | | | |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|-------|
| Stenose vs. Verschluss, % | 21,1 vs. 78,9 | 60,7 vs. 39,3 | 0,0 vs. 100,0 | 0,000 |
| De novo vs. Rezidiv, % | 62,7 vs. 37,3 | 45,9 vs. 54,1 | 28,6 vs. 71,4 | 0,000 |
| In-Stent-Restenose, % | 7,7 | 24,6 | 19,0 | 0,003 |
| Stentimplantation, % | 66,2 | 19,7 | 38,1 | 0,000 |
| Läsionslänge, MW ± SA, cm | 13,51 ± 12,60 | 11,18 ± 11,38 | 14,95 ± 15,56 | 0,202 |
| Läsionslänge, % | | | | 0,457 |
| 1: <5cm | 27,7 | 37,7 | 38,1 | |
| 2: 5-10cm | 26,2 | 27,9 | 16,7 | |
| 3: 10-15cm | 22,7 | 13,1 | 19,0 | |
| 4: >15cm | 23,4 | 21,3 | 26,2 | |
| Sichtbarer Thrombus, % | 22,7 | 19,7 | 33,3 | 0,252 |
| Kalzifikation, % | | | | 0,479 |
| 0: keine | 68,8 | 62,3 | 54,8 | |
| 1: moderat | 21,3 | 24,6 | 28,6 | |
| 2: schwer | 9,9 | 13,1 | 16,7 | |
| Distaler Abstrom, % | | | | 0,516 |
| 0- | 4,3 | 3,3 | 4,8 | |
| 1- | 43,3 | 32,8 | 40,5 | |
| 2- | 37,6 | 36,1 | 35,7 | |
| 3- Gefäßabstrom | 14,9 | 27,9 | 19,0 | |
| Filtergröße, % | | | | 0,363 |
| 3 | 11,3 | 8,2 | 14,3 | |
| 4 | 19,9 | 13,1 | 11,9 | |
| 5 | 25,5 | 18,0 | 28,6 | |
| 6 | 32,6 | 37,7 | 24,2 | |
| 7 mm | 10,6 | 23,0 | 14,3 | |
| Filterergebnis ≥ Grad 3, % | 36,2 | 32,8 | 47,7 | 0,288 |
| Distale Embolisation, % | 4,9 | 1,6 | 4,8 | 0,44 |

¹ Referenzbereich 0,5-1,0 mg/dl (Frauen) bzw. 0,6-1,2mg/dl (Männer)

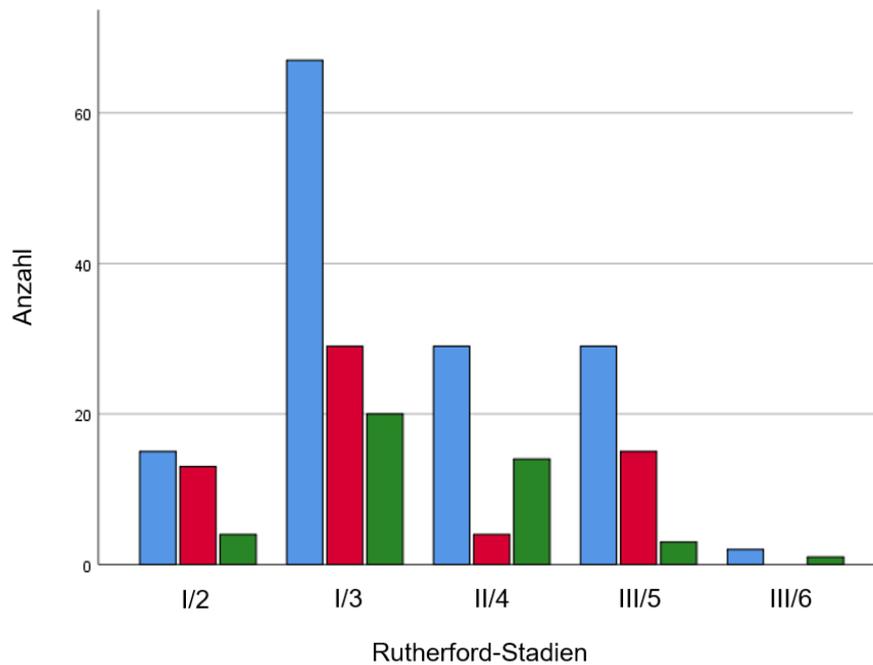


Abbildung 9: Vergleich der Verteilung der Rutherford-Kategorien in den verschiedenen interventionellen Verfahren (blauer Balken: PTA ± Stenting; roter Balken: Atherektomie; grüner Balken: Rotationsthorbektomie).

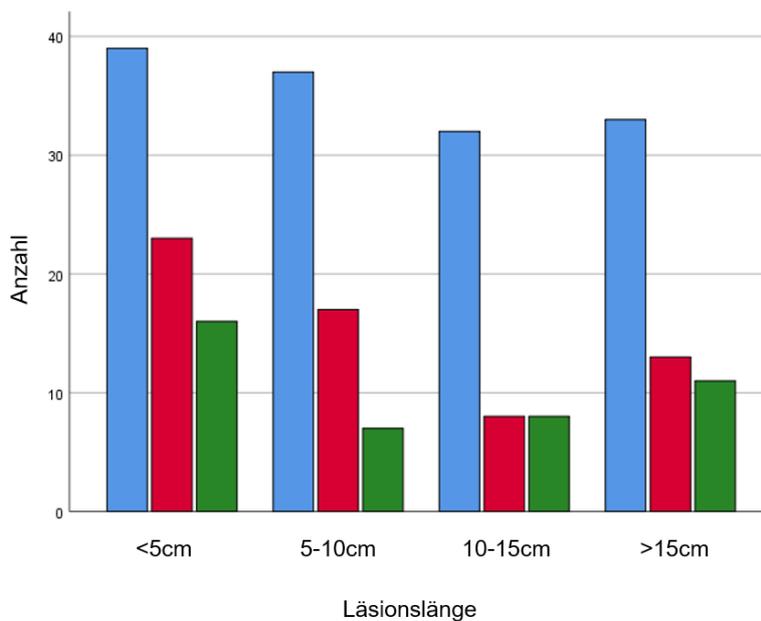


Abbildung 10: Vergleich der Läsionslängen zwischen den verschiedenen interventionellen Verfahren (blauer Balken: PTA ± Stenting; roter Balken: Atherektomie; grüner Balken: Rotationsthorbektomie).

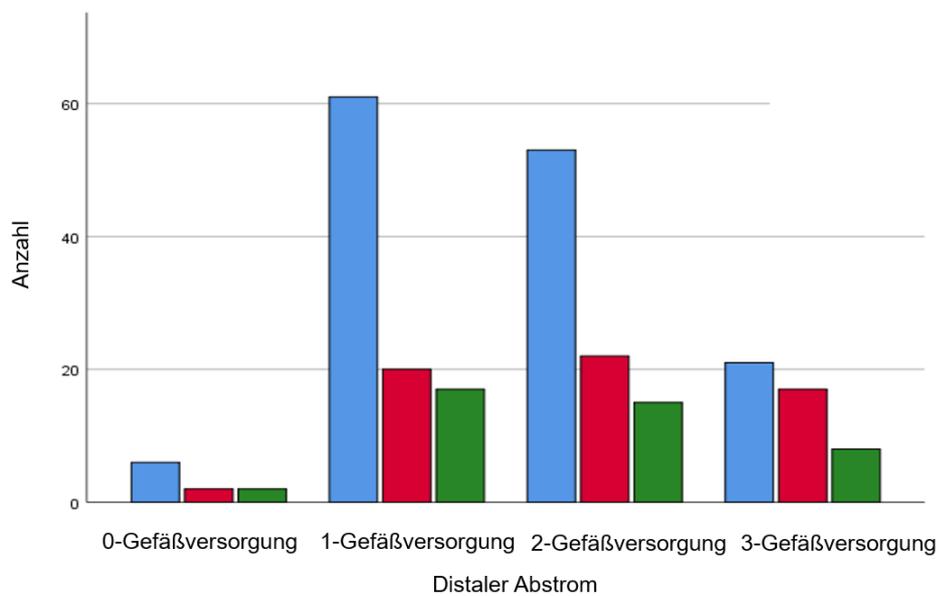


Abbildung 11: Vergleich des distalen Abstroms zwischen den verschiedenen interventionellen Verfahren (blauer Balken: PTA ± Stenting; roter Balken: Atherektomie; grüner Balken: Rotationsthrombektomie).

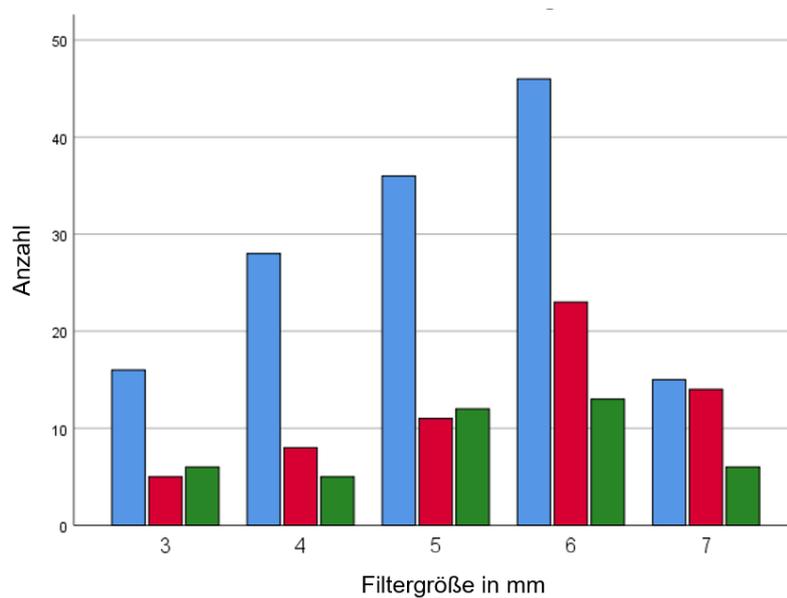


Abbildung 12: Vergleich der eingesetzten Filtergrößen zwischen den verschiedenen interventionellen Verfahren (blauer Balken: PTA ± Stenting; roter Balken: Atherektomie; grüner Balken: Rotationsthrombektomie).

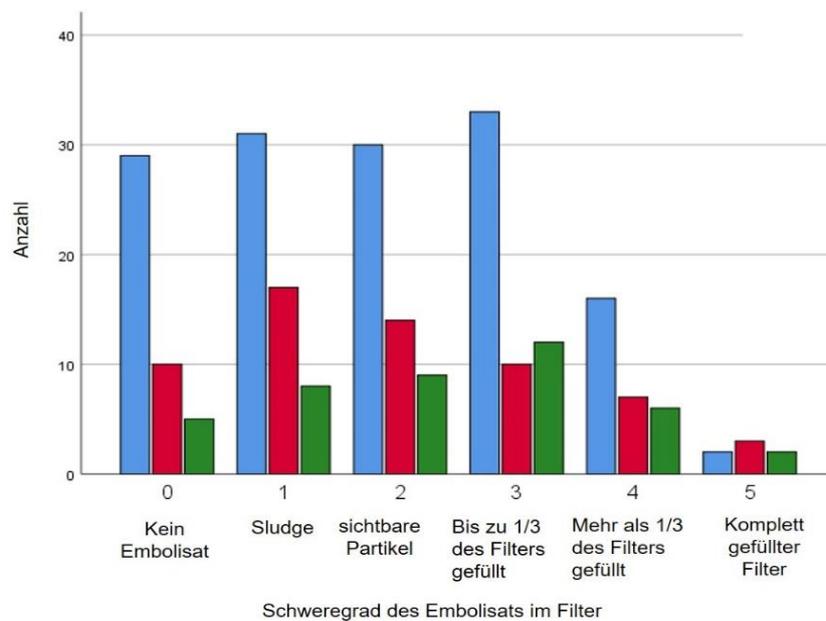


Abbildung 13: Vergleich der Verteilung des Schweregrads des Filterembolisats zwischen den verschiedenen interventionellen Verfahren (blauer Balken: PTA ± Stenting; roter Balken: Atherektomie; grüner Balken: Rotationsthrombektomie).

4.1.3 Vergleich von Patienten mit und ohne Makroembolie im Filter

Aufgrund des per se sehr hohen Risikos für eine Makroembolie in dieser Gruppe (47,7% mit Embolisation \geq Grad 3 im Filter) wurden Patienten mit Einsatz der Rotationsthrombektomie von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Die Patienten der Gruppen mit den anderen beiden interventionellen Verfahren wurden zusammengefasst und weiter analysiert im Hinblick auf Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Makroembolie (Grad \geq 3 vs. Grad 0-2). Die Alters- und Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen waren recht ähnlich verteilt. Ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen, waren die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, KHK, Nikotinabusus, Dyslipidämie in der Gruppe mit dem Filterergebnis \geq Grad 3 prozentual stärker ausgeprägt. Auch der mittlere Kreatininwert war mit $1,22 \pm 1,14$ mg/dl dezent höher als in der Gruppe mit einem Filterergebnis Grad 0-2 ($1,14 \pm 1,06$ mg/dl).

Die Symptombdauer war bei den Patienten mit Ergebnis \geq Grad 3 im Filter im Durchschnitt länger und lag im Mittel bei etwa 80 Tagen. Zudem war die klinische Symptomatik dieser Patienten im Durchschnitt schwerer ausgeprägt. Die Patienten mit dem Ergebnis \geq Grad 3 im

Filter litten klinisch häufiger an einem ischämischen Ruheschmerz und an Nekrosen (siehe Abbildung 14). Ferner waren radiologisch bei nachweisbarer Makroembolie mit fast 30 % auch häufiger Thromben sichtbar.

Bei Patienten mit nach Intervention nachweisbarer Makroembolie war die Rate an Rezidiv- und In-Stent-Rezidivstenosen häufiger, ebenso die Häufigkeit einer Stentimplantation während des aktuellen Eingriffs.

Bei Ergebnis im Filter \geq Grad 3 waren prozentual häufiger Kalzifikationen am betroffenen Gefäßabschnitt zu verzeichnen (40,9% vs. 29,0%). Diese waren auch häufiger schwer ausgeprägt. Die Auswertung des distalen Abstroms ergab dreimal mehr Unterschenkelquerverschlüsse bei Patienten mit einer Makroembolie im Filter im Gegensatz zu der Gruppe mit einem Filterergebnis Grad 0-2 (7,0% vs. 2,3%).

Ein signifikanter Unterschied ergab sich hinsichtlich der mittleren Läsionslänge. Diese war mit im Mittel $15,5 \pm 13,0$ cm signifikant länger bei Ergebnis im Filter \geq Grad 3 im Vergleich zu den Patienten mit Filterergebnis Grad 0-2 ($11,3 \pm 11,6$ cm), $p < 0,01$. Bei kategorialer Unterteilung der Läsionslängen war dieser Unterschied nicht signifikant, ($p = 0,12$). Eine scharfe Unterteilung zwischen den Gruppen mit und ohne Makroembolie in Bezug auf die Läsionslänge war nicht möglich, da die Verteilung der Läsionslängen der beiden Gruppen stark überlappte. Somit ist festzuhalten, dass im Grundsatz eine Tendenz zu längeren Läsionen bei Patienten mit Makroembolisation von Plaquematerial erkennbar war (siehe Abbildungen 15, 16, 17).

Distale Embolisationen traten signifikant häufiger bei Patienten mit einer Makroembolie auf im Vergleich zu denen ohne Makroembolie im Filter (8,7% vs. 1,5%).

Der Vergleich klinischer, laborchemischer und radiologischer Variablen von Patienten mit und ohne Makroembolie im Filter ist in Tabelle 14 dargestellt.

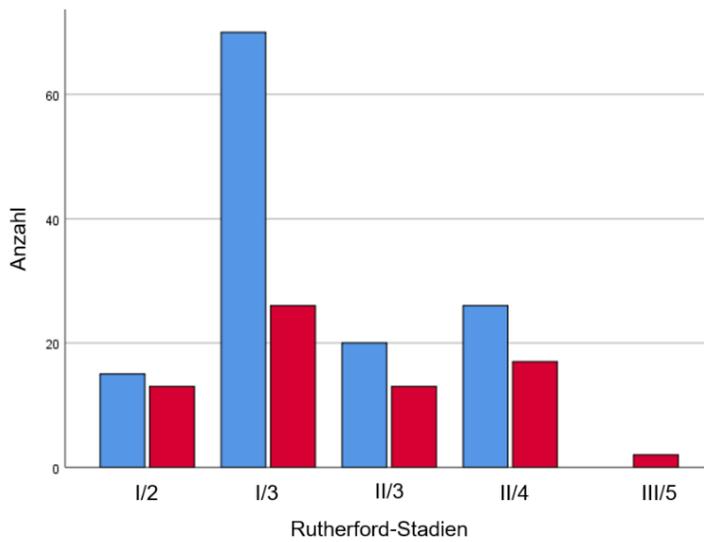


Abbildung 14: Vergleich der Verteilung der Rutherford-Kategorien in den beiden Gruppen (roter Balken: Filterergebnis \geq Grad 3; blauer Balken: Grad 0,1,2).

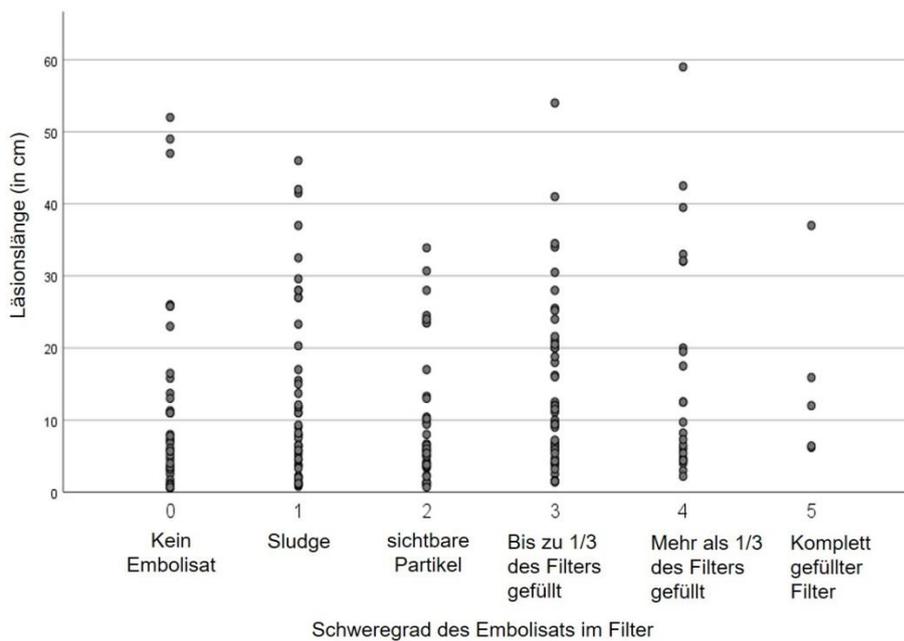


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Embolisation und der Läsionslänge.

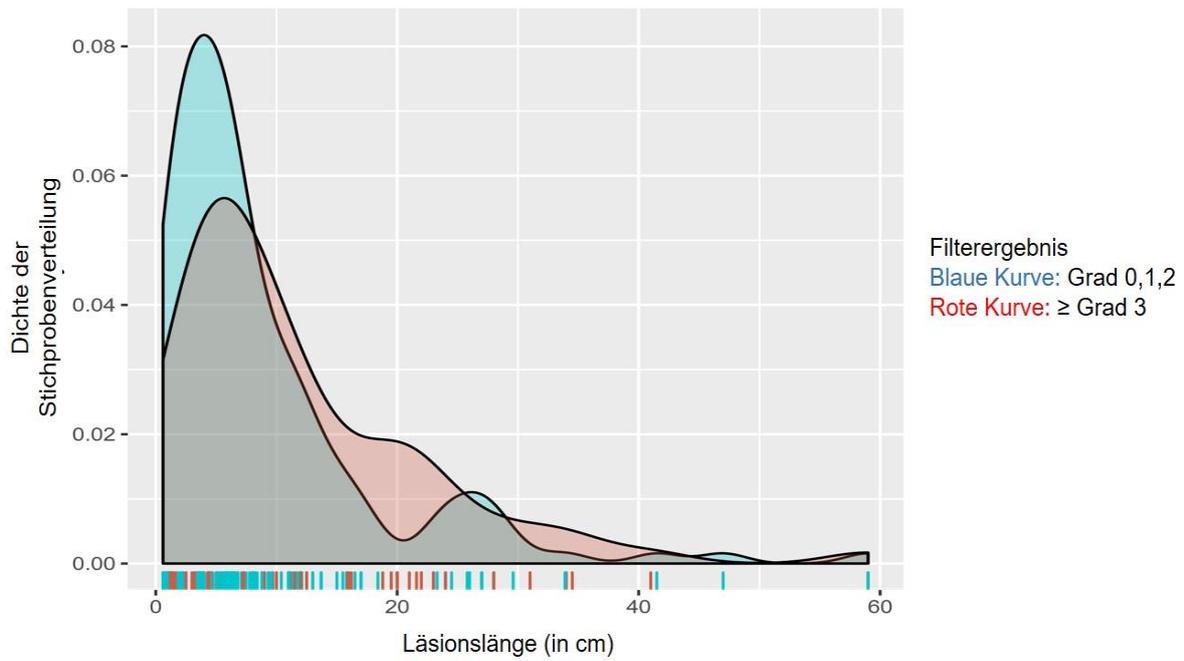


Abbildung 16: Vergleich der Verteilung der Läsionslängen in der jeweiligen Gruppe mit dem Filterergebnis \geq Grad 3 (rote Kurve), Grad 0,1,2 (blaue Kurve).

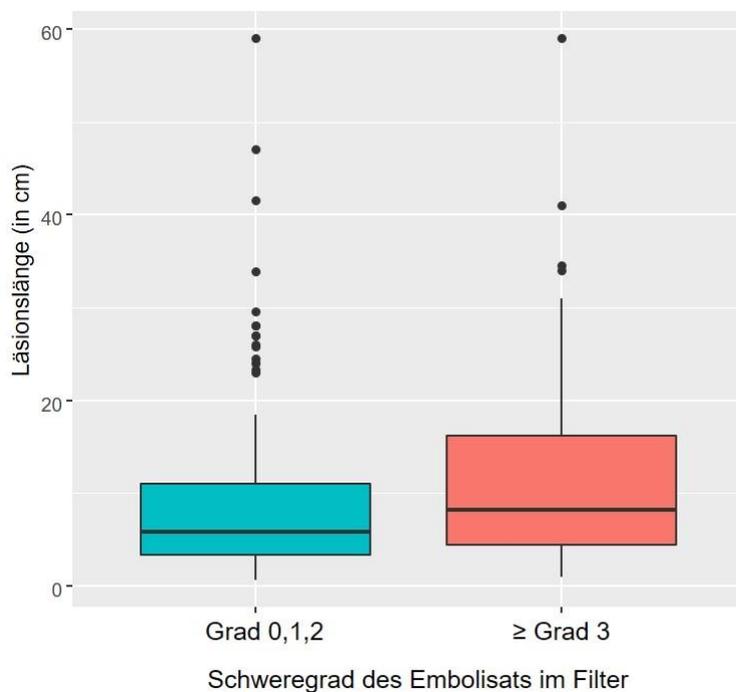


Abbildung 17: Vergleich der Verteilung der Läsionslänge in der jeweiligen Gruppe mit dem Filterergebnis \geq Grad 3 (roter Kasten), Grad 0,1,2 (blauer Kasten).

Tabelle 14: Vergleich klinischer, laborchemischer und radiologischer Variablen von Patienten mit und ohne Makroembolie im Filter

| Variablen | Ergebnis im Filter Grad 0-2 (n= 133) | Ergebnis im Filter ≥ Grad 3 (n=69) | Mittelwert | Signifikanz (P-Wert) |
|--|---|---|-------------------|---------------------------------|
| Alter, MW ± SA, Jahre | 71,50 ± 9,8 | 71,65 ± 11,5 | 71,55 ± 10,4 | 0,881 |
| Männliches Geschlecht, % | 58,5 | 56,3 | 57,9 | 0,767 |
| Arterielle Hypertonie, % | 80,8 | 87,3 | 83,1 | 0,325 |
| Diabetes mellitus, % | 26,0 | 36,6 | 29,7 | 0,146 |
| KHK, % | 27,5 | 29,6 | 28,2 | 0,746 |
| CAVK, % | 19,1 | 18,3 | 18,8 | 1,000 |
| (Ex-)Nikotinabusus, % | 59,5 | 70,5 | 69,9 | 0,696 |
| Dyslipidämie, % | 64,6 | 70,4 | 66,7 | 0,437 |
| Statin, % | 51,2 | 62,9 | 55,3 | 0,136 |
| Thrombozytenaggregations- hemmer, % | 74,8 | 69,0 | 72,8 | 0,410 |
| Mono, % | 63,4 | 56,3 | 60,9 | 0,366 |
| Dual, % | 11,5 | 11,3 | 11,4 | 1,000 |
| Kreatinin, MW ± SA, g/dl ¹ | 1,14 ± 1,06 | 1,22 ± 1,14 | 1,17 ± 1,09 | 0,503 |
| Symptomdauer, MW ± SA, Tage | 69,3 ± 150,9 | 78,7 ± 135,3 | 72,5 ± 145,4 | 0,497 |
| Symptomdauer, % | | | | 0,617 |
| <14d | 51,0 | 45,5 | 49,1 | |
| >14d | 49,0 | 54,5 | 50,9 | |
| Rutherford- Stadium, % | | | | 0,068 |
| I/2: | 11,5 | 18,3 | 13,9 | |
| I/3: | 53,4 | 36,6 | 47,5 | |
| II/4: | 15,3 | 18,3 | 16,3 | |
| III/5: | 19,8 | 23,9 | 21,3 | |
| III/6: | 0,0 | 2,8 | 1,0 | |

| | | | | |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------|-------|
| Stenose vs. Verschluss, % | 30,5 vs. 69,5 | 38,0 vs. 62,0 | 33,2 vs. 66,8 | 0,348 |
| De novo vs. Rezidiv, % | 58,5 vs. 41,2 | 54,9 vs. 45,1 | 57,4 vs. 42,6 | 0,352 |
| In-Stent-Restenose, % | 12,2 | 14,1 | 12,9 | 0,826 |
| Stentimplantation, % | 51,1 | 53,5 | 52,0 | 0,770 |
| Läsionslänge, MW ± SA, cm | 11,3 ± 11,6 | 15,5 ± 13 | 12,8 ± 12,3 | 0,004 |
| Läsionslänge, % | | | | 0,118 |
| 1: <5cm | 35,9 | 21,1 | 30,7 | |
| 2: 5-10cm | 26,7 | 26,8 | 26,7 | |
| 3: 10-15cm | 16,8 | 25,4 | 19,8 | |
| 4: >15cm | 20,6 | 26,8 | 22,8 | |
| Sichtbarer Thrombus, % | 18,3 | 28,2 | 21,8 | 0,112 |
| Kalzifikation, % | | | | 0,228 |
| 0: keine | 71,0 | 59,2 | 66,8 | |
| 1: moderat | 19,8 | 26,8 | 22,3 | |
| 2: schwer | 9,2 | 14,1 | 10,9 | |
| Distaler Abstrom, % | | | | 0,410 |
| 0- | 2,3 | 7,0 | 4,0 | |
| 1- | 39,7 | 40,8 | 40,1 | |
| 2- | 38,9 | 33,8 | 37,1 | |
| 3- Gefäßabstrom | 19,1 | 18,3 | 18,8 | |
| Filtergröße, % | | | | 0,600 |
| 3 | 11,5 | 8,5 | 10,4 | |
| 4 | 19,8 | 14,1 | 17,8 | |
| 5 | 24,4 | 21,1 | 23,2 | |
| 6 | 31,3 | 39,4 | 34,2 | |
| 7mm | 13,0 | 16,9 | 14,4 | |
| Distale Embolisation, % | 1,5 | 8,7 | 5,1 | 0,02 |

4.1.4 Vergleich bezüglich der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern

Die Patienten wurden zuletzt analysiert im Hinblick auf Unterschiede zwischen Patienten, welche TAH einnahmen und solchen, die zum Interventionszeitpunkt keine TAH zu sich nahmen (siehe Tabelle 15). Zwei Drittel der Frauen und sogar um die 80% der Männer gaben eine Einnahme von TAH an. Es befanden sich mit fast 60 % signifikant mehr Männer unter den 181 Patienten, welche TAH einnahmen. Bei der Betrachtung der kardiovaskulären Risikofaktoren fiel mit einer erheblichen statistischen Signifikanz auf, dass über 1/3 der Patienten mit medikamentöser Thrombozytenaggregationshemmung an einer KHK litten, wohingegen bei den Patienten ohne medikamentöse Therapie nur jeder zehnte Patient von einer KHK betroffen war. Ferner rauchten in der Gruppe mit medikamentöser Therapie doppelt so viele Patienten zum Zeitpunkt der Intervention im Vergleich zu der Gruppe ohne TAH-Einnahme. Ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen waren weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie etwa die CAVK, die Arterielle Hypertonus, die Dyslipidämie sowie das Vorkommen eines Diabetes mellitus prozentual häufiger bei Patienten, welche TAH einnahmen.

Auch unterlagen diese Patienten signifikant häufiger einer Statintherapie (64,4% vs. 31,1%). Patienten der Gruppe ohne TAH hatten jedoch klinisch häufiger einen ischämischen Ruheschmerz oder kleinflächige Nekrosen, wohingegen großflächige Nekrosen (Stadium III/6 nach Rutherford) häufiger in der anderen Gruppe vorkamen. Die Dauer der Symptomatik war in beiden Gruppen gleich verteilt. Auch die Werte der präinterventionellen Oszillographie am Vorfuß und des ABI waren recht ähnlich verteilt.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei Betrachtung der Läsionslänge. Diese war in der Gruppe mit der Einnahme von TAH deutlich länger im Vergleich zu den Patienten ohne medikamentöse Intervention ($14,75\text{cm} \pm 13,86$ vs. $8,72 \pm 7,96$). Auch bei der Betrachtung der Läsionslänge in Kategorien war eine Signifikanz gegeben. Fast die Hälfte der Patienten ohne TAH hatten Durchblutungsstörungen mit einer Länge unter 5cm und nur 12,7% wiesen Läsionslängen über 15cm auf. Im Gegensatz dazu wurden bei 27,1% der Patienten mit Einnahme von TAH Läsionen über 15cm ausgemessen.

Bei der Untersuchung der DSA-Serien auf visuell sichtbare Thromben waren keine signifikanten Unterschiede zu sehen. Die Rate an In-Stent-Restenosen als auch das Vorkommen von Rezidiven waren in der TAH-Gruppe signifikant häufiger anzutreffen. Patienten in der

Gruppe ohne TAH hatten vermehrt neu aufgetretene Läsionen (77,8%). Beim Vergleich der eingesetzten interventionellen Verfahren fiel auf, dass Patienten der TAH-Gruppe prozentual häufiger atherektomiert oder thrombektomiert wurden, jedoch seltener eine Ballon- oder Stentangioplastie erhielten.

Tabelle 15: Vergleich klinischer, laborchemischer und radiologischer Variablen von Patienten mit und ohne Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern

| Variable | Keine TAH Einnahme n = 63 | Einnahme von TAH n = 181 | Signifikanz (P-Wert) |
|--------------------------------------|--|---|---------------------------------|
| Alter, MW ± SA, Jahre | 72,3 ± 11,2 | 71,13 ± 10,8 | 0,580 |
| Männliches Geschlecht, % | 39,7 | 59,1 | 0,008 |
| Arterielle Hypertonie, % | 74,6 | 84,9 | 0,084 |
| Diabetes mellitus, % | 25,4 | 27,6 | 0,869 |
| KHK, % | 11,1 | 35,9 | 0,000 |
| CAVK, % | 11,1 | 21,5 | 0,091 |
| (Ex-)Nikotinabusus, % | 48,4 | 61,9 | 0,008 |
| Dyslipidämie, % | 49,2 | 67,8 | 0,010 |
| Statin, % | 31,1 | 64,4 | 0,000 |
| TAH Mono, % | 0,0 | 82,3 | 0,000 |
| TAH dual, % | 0,0 | 17,1 | 0,000 |
| Therapeutische Antikoagulation, % | 33,3 | 9,4 | 0,000 |
| Symptombdauer | | | 0,752 |
| <14d | 50,9 | 54,1 | |
| >14d | 49,1 | 45,9 | |
| Rutherford- Stadium, % | | | 0,102 |
| I/2: | 7,9 | 14,9 | |
| I/3: | 39,7 | 49,7 | |

| | | | |
|---|---------------|---------------|-------|
| II/4: | 27,0 | 16,6 | |
| III/5: | 25,4 | 17,1 | |
| III/6: | 0,0 | 1,7 | |
| ABI präinterventionell | 0,571 ± 0,445 | 0,552 ± 0,655 | 0,492 |
| Oszillographie Vorfuß präinterventionell | | | 0,951 |
| 0= Nulllinie | 22,2 | 23,9 | |
| 1= schwer pathol. | 42,9 | 40,3 | |
| 2= leicht pathol. | 30,2 | 31,8 | |
| 3= normal | 4,8 | 4,0 | |
| Stenose vs. Verschluss, % | 25,4 vs. 74,6 | 28,2 vs. 71,8 | 0,744 |
| De novo vs. Rezidiv, % | 77,8 vs. 22,2 | 43,6 vs. 56,4 | 0,000 |
| In-Stent-Restenose, % | 4,8 | 17,1 | 0,018 |
| Ballon, % | 95,2 | 89,5 | 0,209 |
| Stentimplantation, % | 55,6 | 47,5 | 0,307 |
| Atherektomie, % | 19,0 | 27,1 | 0,239 |
| Rotarex™, % | 14,3 | 18,2 | 0,564 |
| Läsionslänge, MW ± SA, cm | 8,72 ± 7,96 | 14,75 ± 13,86 | 0,005 |
| Läsionslänge, % | | | 0,047 |
| 1: <5cm | 1: 42,9 | 1: 27,6 | |
| 2: 5-10cm | 2: 27,0 | 2: 24,9 | |
| 3: 10-15cm | 3: 17,5 | 3: 20,4 | |
| 4: >15cm | 4: 12,7 | 4: 27,1 | |
| Sichtbarer Thrombus, % | 30,2 | 21,5 | 0,173 |
| Kalzifikation, % | | | 1,000 |
| 0: keine | 65,1 | 64,6 | |
| 1: moderat | 23,8 | 23,2 | |
| 2: schwer | 11,1 | 12,2 | |

| | | | |
|---------------------|------|------|-------|
| Distaler Abstrom, % | | | 0,625 |
| 0- | 4,8 | 3,9 | |
| 1- | 36,5 | 41,4 | |
| 2- | 34,9 | 37,6 | |
| 3- Gefäßabstrom | 23,8 | 17,1 | |

4.1.5 Effektivität und Sicherheit von Filterprotektionssystemen

Der Einsatz sowie die Bergung des SpiderFX™ - Filterprotektionssystem war mit Ausnahme von je einem Patienten komplikationslos möglich. Bei einem Patienten war die Platzierung des Filterkorbes distal der Läsion nicht möglich. Daher wurde eine Rotationsthrombektomie ohne Filterschutz durchgeführt, mit der Folge einer distalen Embolisation. Zudem war bei einem Patienten die Filterbergung bei überfülltem Filter (Embolisat Grad 5) nicht möglich, sodass der Filter mitsamt der Schleuse entfernt werden musste. Folgekomplikationen traten in beiden Fällen jedoch nicht auf. In 11 Fällen (4,5%, davon 7 Filter in kruraler Lokalisation, 4 in poplitealer Lokalisation) traten jedoch Vasospasmen auf, welche eine medikamentöse Spasmolyse erforderten. Diese war jeweils erfolgreich. Filterassoziierte strukturelle Gefäßschäden wurden nicht beobachtet.

Trotz Filterprotektion lag die distale Embolisationsrate insgesamt bei 4,1% (n = 10), mit 7 Fällen in der PTA/Stent-Gruppe (4,9%), einem Fall in der Atherektomie-Gruppe (1,6%) sowie zwei Fällen in der Rotationsthrombektomie-Gruppe (4,8%).

Dabei wurden 9 dieser Interventionen mit distaler Embolisation bei Verschlüssen durchgeführt. Bei 5 dieser Patienten wurde vor der Filterplatzierung eine Aspirationsthrombektomie des thromboembolischen Verschlusses durchgeführt. Bei 8 von den 10 Patienten lag eine Makroembolie im Filter vor. Die Behandlung bestand aus Aspirationsthrombektomie (n = 3) und/oder Thrombolyse (n = 8) und war in 9 von 10 Fällen erfolgreich. Eine hämodynamische Verbesserung wurde postinterventionell in allen 10 Fällen erreicht.

4.2 Multivariate Analyse

4.2.1 Alle Variablen

Der Einfluss verschiedener klinischer Parameter als Prädiktoren für das Auftreten von Embolisation wurde mittels logistischer Regressionsanalysen untersucht. Die Zielvariable war somit ein Ergebnis im Filter \geq Grad 3. Folgende Variablen erhöhten mit einer Odds-Ratio > 1 die Wahrscheinlichkeit für die Embolisation von Plaquematerial im finalen Modell (siehe Abbildung 18). Den größten Einfluss hatten die Variablen „sichtbarer Thrombus“ und „Thrombozytenaggregationshemmer“, gefolgt von „Atherektomie“ und „Verschluss vs. Stenose“.

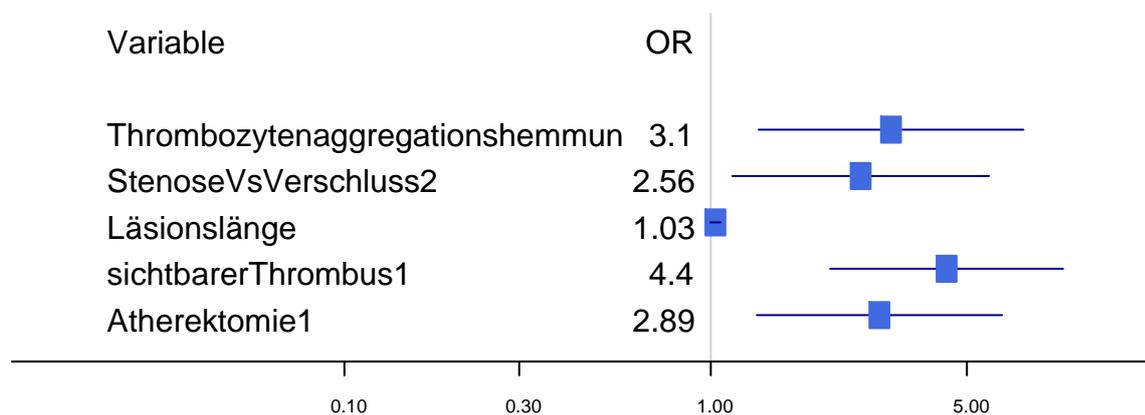


Abbildung 18: Forest-Plot: Effekt der Variablen auf Embolisation anhand Odds-Ratio (OR).

Im folgendem Streudiagramm (siehe Abbildung 19) mit der anhand des oben genannten Modells bestimmten geschätzten Embolisationswahrscheinlichkeiten fällt auf, dass bevorzugt unbedenkliche Fälle identifiziert werden können. Im Bereich mit der Wahrscheinlichkeit einer Embolisation von unter 15%, befindet sich lediglich ein Fall mit Embolisation. Bei geschätzter Wahrscheinlichkeit von mehr als 15% sind allerdings die Fälle mit und ohne Embolisation gemischt, sodass hier keine eindeutige Vorhersagekraft gegeben ist.

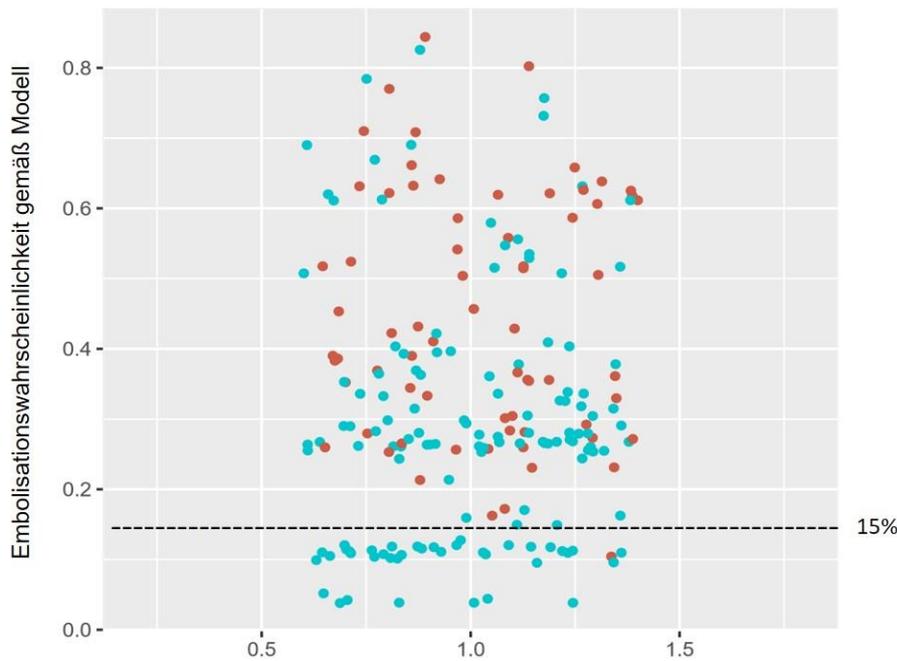


Abbildung 19: Streudiagramm der geschätzten Embolisationswahrscheinlichkeiten in Bezug auf das tatsächliche Ergebnis im Filter; Filterergebnis \geq Grad 3 (rote Punkte), Grad 0,1,2 (blaue Punkte).

4.2.2 Modell mit Ausschluss der Medikation

Im nächsten Schritt wurden Variablen selektiert, die Informationen zu Medikamenten enthalten (Statintherapie, Thrombozytenaggregationshemmer). Die Einnahme von TAH war im o.g. Modell mit einem erhöhten Risiko für eine Makroembolie assoziiert. Folglich wurde die statistische Analyse unter Ausschluss dieser Variable erneut durchgeführt. In der Abbildung 20 ist das nach Ausschluss der Variable „Thrombozytenaggregationshemmer“ berechnete Modell aufgeführt. Den größten Effekt hatten hier die Variablen „Athrektomie“ und „Verschluss vs. Stenose“. Danach folgte die Variable „sichtbarer Thrombus“. Die Variable „Diabetes mellitus“ hatte allein keinen statistisch signifikanten Effekt, jedoch wurde in Kombination mit der Variablen „sichtbarer Thrombus“ eine erheblicher Risikoerhöhung nachgewiesen.

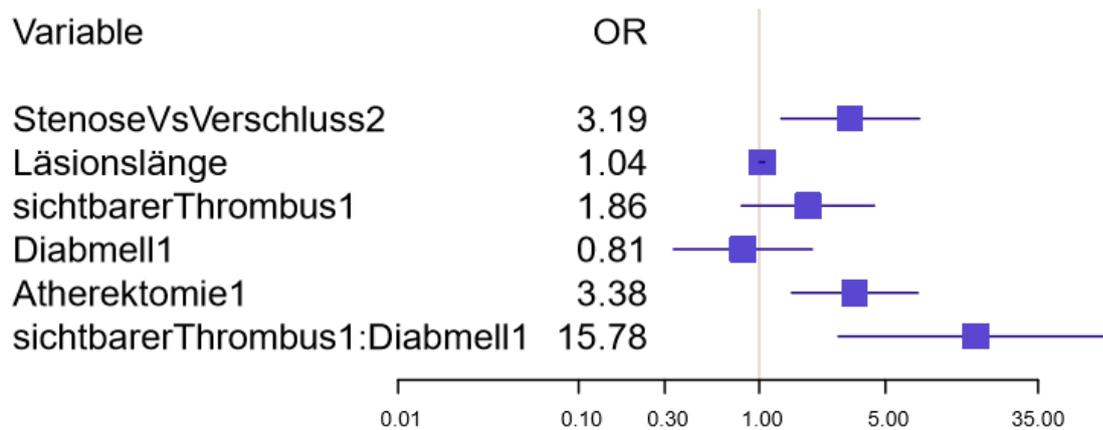


Abbildung 20: Forest-Plot: Effekt der Variablen auf Embolisation anhand Odds-Ratio (OR).

Im nachfolgenden Streudiagramm (siehe Abbildung 21) wurden drei Gruppen erkenntlich. Für die Patienten, die laut Modell eine Wahrscheinlichkeit für Embolisation von unter 23% hatten, war der Anteil von Embolisationen tatsächlich sehr niedrig. Ferner gab es eine Hochrisikogruppe mit geschätzter Wahrscheinlichkeit über 82%, bei denen tatsächlich fast immer eine Embolisation aufgetreten war. Dazwischen befand sich eine Gruppe, in der Patienten mit und ohne Embolisation relativ durchmischt waren. Allerdings war auch hier ein Anstieg des Anteils von tatsächlichen Makroembolisationen mit der geschätzten Wahrscheinlichkeit zu erkennen.

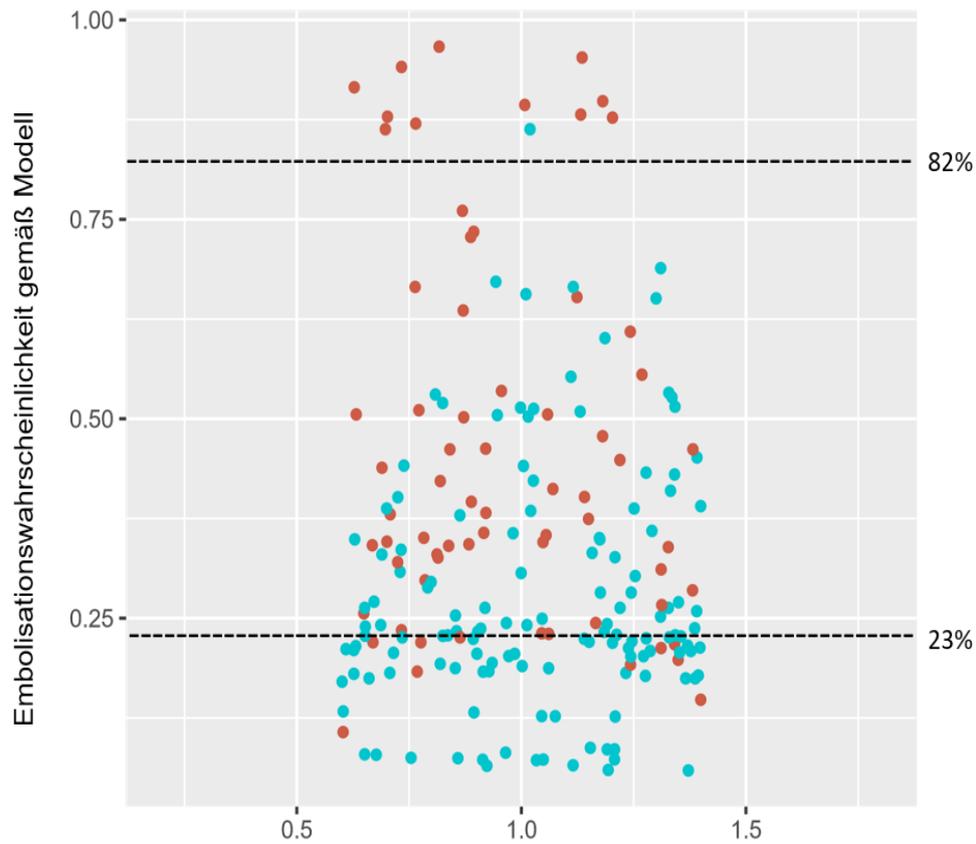


Abbildung 21: Streudiagramm der geschätzten Embolisationswahrscheinlichkeiten in Bezug auf das tatsächliche Ergebnis im Filter; Modell nach Ausschluss der Variable „Thrombozytenaggregationshemmer“; Filterergebnis \geq Grad 3 (rote Punkte), Grad 0,1,2 (blaue Punkte).

Interaktionseffekt von Diabetes mellitus und sichtbarer Thrombus

Im Folgenden soll der Interaktionseffekt zwischen den Variablen „sichtbarer Thrombus“ und „Diabetes mellitus“ genauer betrachtet werden. In der univariaten Analyse hatte der Risikofaktor Diabetes mellitus keinen signifikanten Effekt (siehe Abbildung 22).

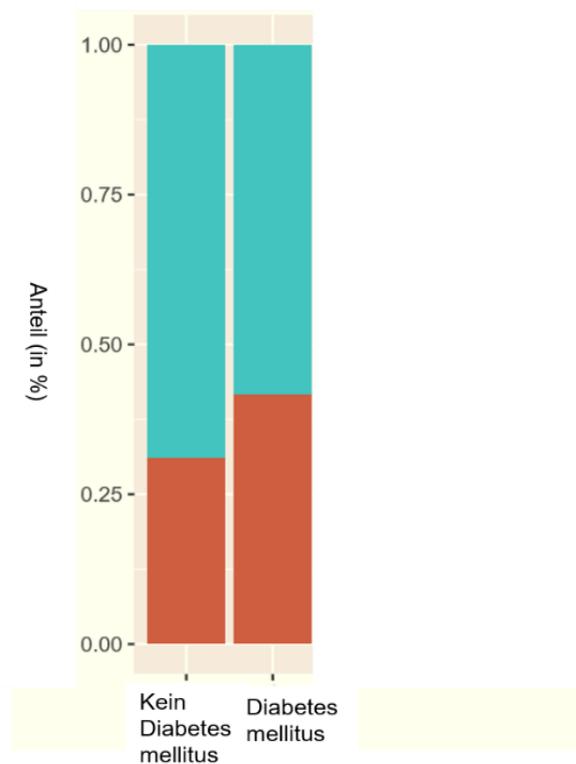


Abbildung 22: Variable „Diabetes mellitus“, Modell nach Ausschluss der Variable „Thrombozytenaggregationshemmer“; Filterergebnis \geq Grad 3 (roter Balken), Grad 0,1,2 (blauer Balken).

Bei Hinzunahme der Variable sichtbarer Thrombus änderte sich jedoch das Bild:

Bei den Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus und sichtbarem Thrombus in der Angiographie (Spalte rechts unten) wurde eine erheblich höhere Embolisationsrate festgestellt im Vergleich sowohl zu Patienten ohne Diabetes mellitus (mit oder ohne Thrombusnachweis an der Läsion) als auch verglichen mit Diabetikern ohne Thrombusnachweis an der Läsion.

Mehr als $\frac{3}{4}$ der Diabetiker mit angiographischem Thrombusnachweis an der Läsion hatten eine Makroembolie im Filter (siehe Abbildung 23). In der Abbildung 24 ist ein sichtbarer Thrombus in der Ausgangsangiographie bei einem Patienten mit Diabetes mellitus zu sehen.

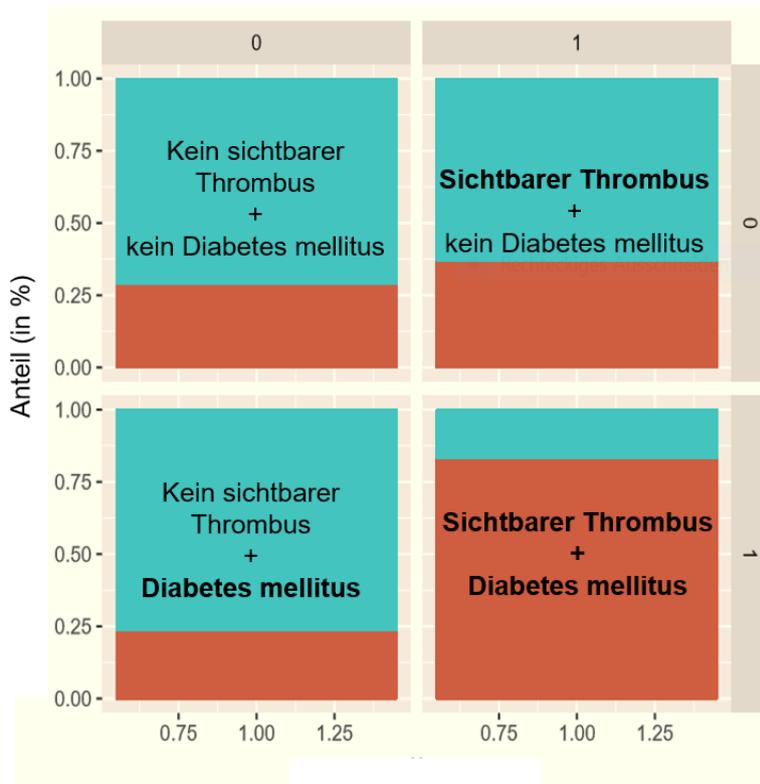


Abbildung 23: Interaktion der Variablen „Diabetes mellitus“ und „sichtbarer Thrombus“, Modell nach Ausschluss der Variable „Thrombozytenaggregationshemmer“; Filterergebnis \geq Grad 3 (roter Kasten), Grad 0,1,2 (blauer Kasten).



Abbildung 24: Angiographisch sichtbarer Thrombus in der Ausgangsangiographie bei einem Patienten mit Diabetes mellitus

Entscheidungsbaumanalyse basierend auf dem Modell mit Ausschluss der Variable „Thrombozytenaggregationshemmer“

Im Folgenden Entscheidungsbaum (siehe Abbildung 25) wird dieser Zusammenhang dargestellt. Die Läsionslänge wurde hier binärisiert in lange Läsionen ($\geq 19\text{cm}$) und vergleichsweise kurze Läsionen ($< 19\text{cm}$).

Der vorliegende Entscheidungsbaum trennt zuerst nach sichtbarem Thrombus. Dabei ergibt sich wie auch schon im Modell eine vergleichsweise unbedenkliche Gruppe ohne sichtbaren Thrombus und mit vergleichsweise kurzer Läsion (61% aller Patienten der Kohorte). Die Gruppe mit dem höchsten Risiko sind laut diesem Entscheidungsbaum die Patienten mit sichtbarem Thrombus und Diabetes mellitus. Hier ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit für Embolisation von Plaquematerial von ca. 83% (allerdings lediglich 9% der Patienten aus der Gesamtkohorte). Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit für eine Embolisation in der Gruppe mit sichtbarem Thrombus generell schon recht hoch (53%).

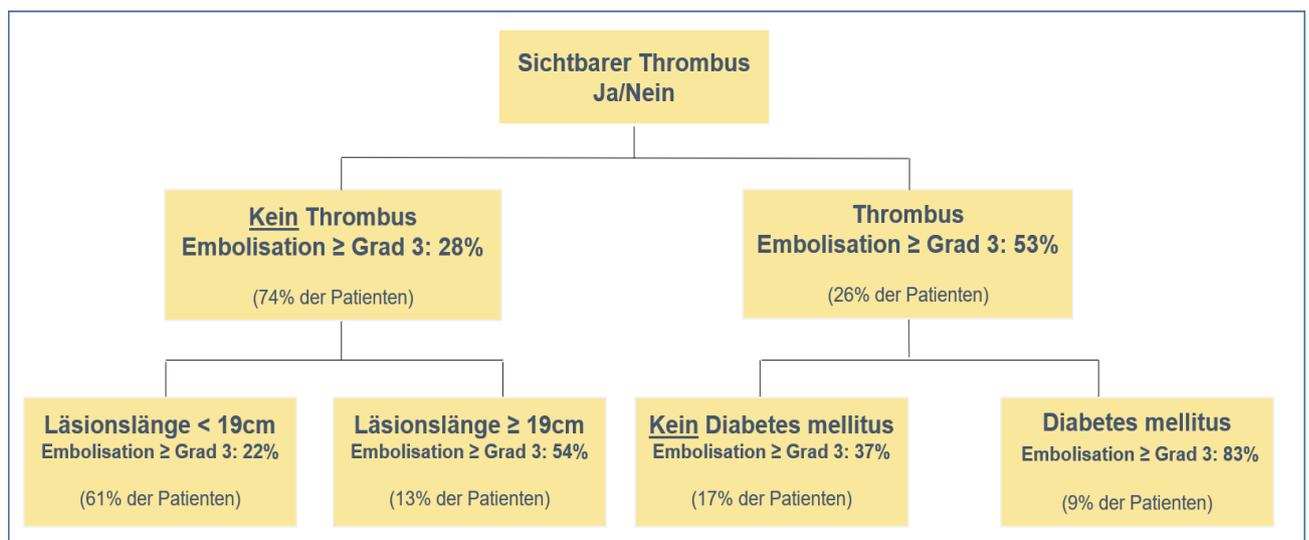


Abbildung 25: Entscheidungsbaum mit Angabe der geschätzten Embolisationswahrscheinlichkeit mit den Variablen „sichtbarer Thrombus“, „Diabetes mellitus“, „Läsionslänge“; Modell nach Ausschluss der Variable „Thrombozytenaggregationshemmer“.

4.2.3 Modell mit Ausschluss der Variable „Athrektomie“

In der weiteren Analyse wurden die Patienten, welche als Intervention eine Athrektomie erhalten hatten, ausgeschlossen. Die im Modell dargestellten Variablen erhöhten auch hier die

Wahrscheinlichkeit für die Embolisation von Plaquematerial (siehe Abbildung 26). Den größten Effekt hatte der Interaktionseffekt von „sichtbarem Thrombus“ und „Diabetes mellitus“. Danach kam die Variable „Verschluss vs. Stenose“.

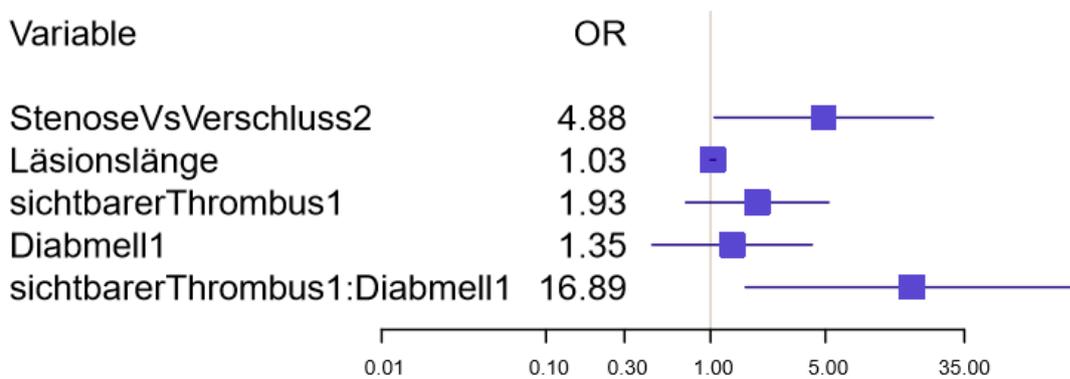


Abbildung 26: Forest-Plot: Effekt der Variablen auf Embolisation anhand Odds-Ratio (OR).

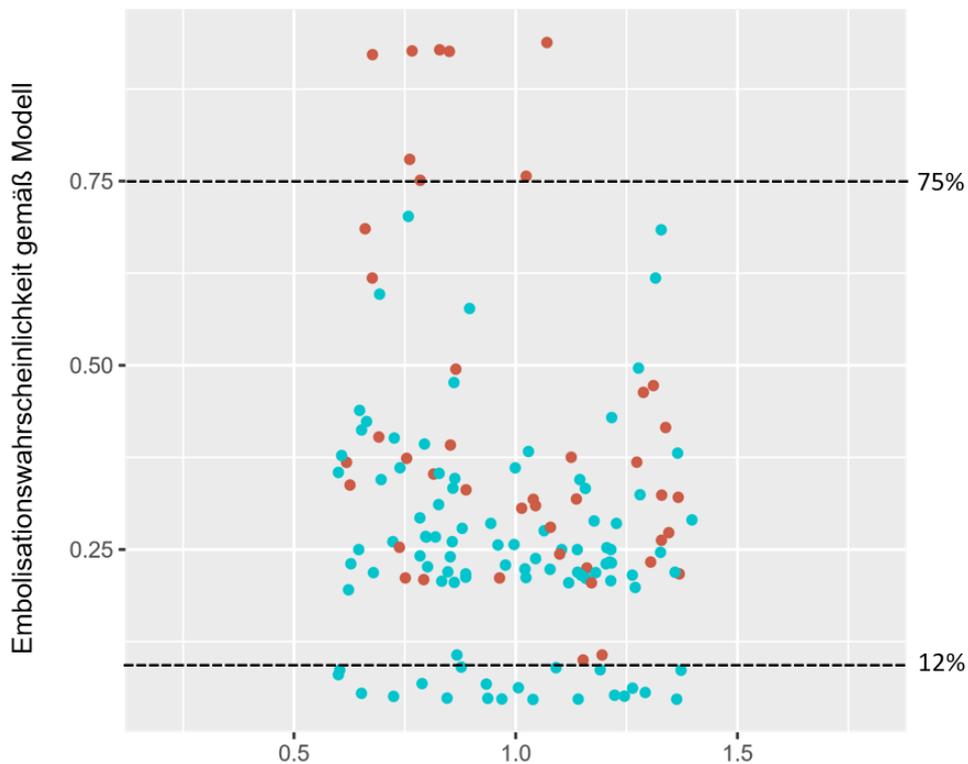


Abbildung 27: Streudiagramm der geschätzten Embolisationswahrscheinlichkeiten in Bezug auf das tatsächliche Ergebnis im Filter; Modell nach Ausschluss der Variable „Athrektomie“; Filterergebnis \geq Grad 3 (rote Punkte), Grad 0,1,2 (blaue Punkte).

Im Streudiagramm (siehe Abbildung 27) ist eine äußerst interessante Verteilung festzustellen. In einer Niedrigrisikogruppe mit einer geschätzten Embolisationswahrscheinlichkeit unter 12% wurde tatsächlich keine Makroembolie im Filter nachgewiesen. Darüber hinaus konnte man in diesem Modell auch eine Hochrisikogruppe ausmachen, mit geschätzter Wahrscheinlichkeit über 75%, in der alle Patienten auch eine Makroembolie aufwiesen.

Interaktionseffekt von Diabetes mellitus und sichtbarer Thrombus

Erneut wurde der Interaktionseffekt zwischen den Variablen sichtbarer Thrombus und Diabetes mellitus genauer betrachtet. In der univariaten Analyse hatte Diabetes mellitus keinen signifikanten Effekt auf das Embolisationsrisiko (siehe Abbildung 28).

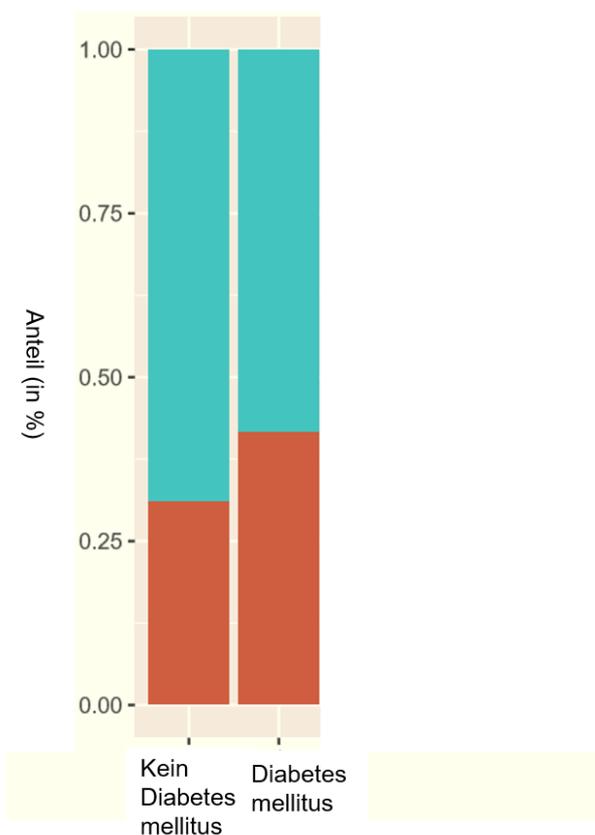


Abbildung 28: Variable „Diabetes mellitus“, Modell nach Ausschluss der Variable „Athrektomie“; Filterergebnis \geq Grad 3 (roter Balken), Grad 0,1,2 (blauer Balken).

Spaltet man diese Analyse allerdings nach der Variablen sichtbarer Thrombus auf, so ergibt sich auch in diesem Modell ein anderes Bild, vergleichbar mit den Ergebnissen der Analyse unter Ausschluss der Variablen zur Medikation:

Bei den Patienten mit Diagnose Diabetes mellitus und sichtbarem Thrombus in der Angiographie (Spalte rechts unten) wurde eine erheblich höhere Embolisationsrate festgestellt, im Vergleich sowohl zu Patienten ohne Diabetes mellitus (mit oder ohne Thrombusnachweis an der Läsion) als auch verglichen mit Diabetikern ohne Thrombusnachweis an der Läsion (siehe Abbildung 29).

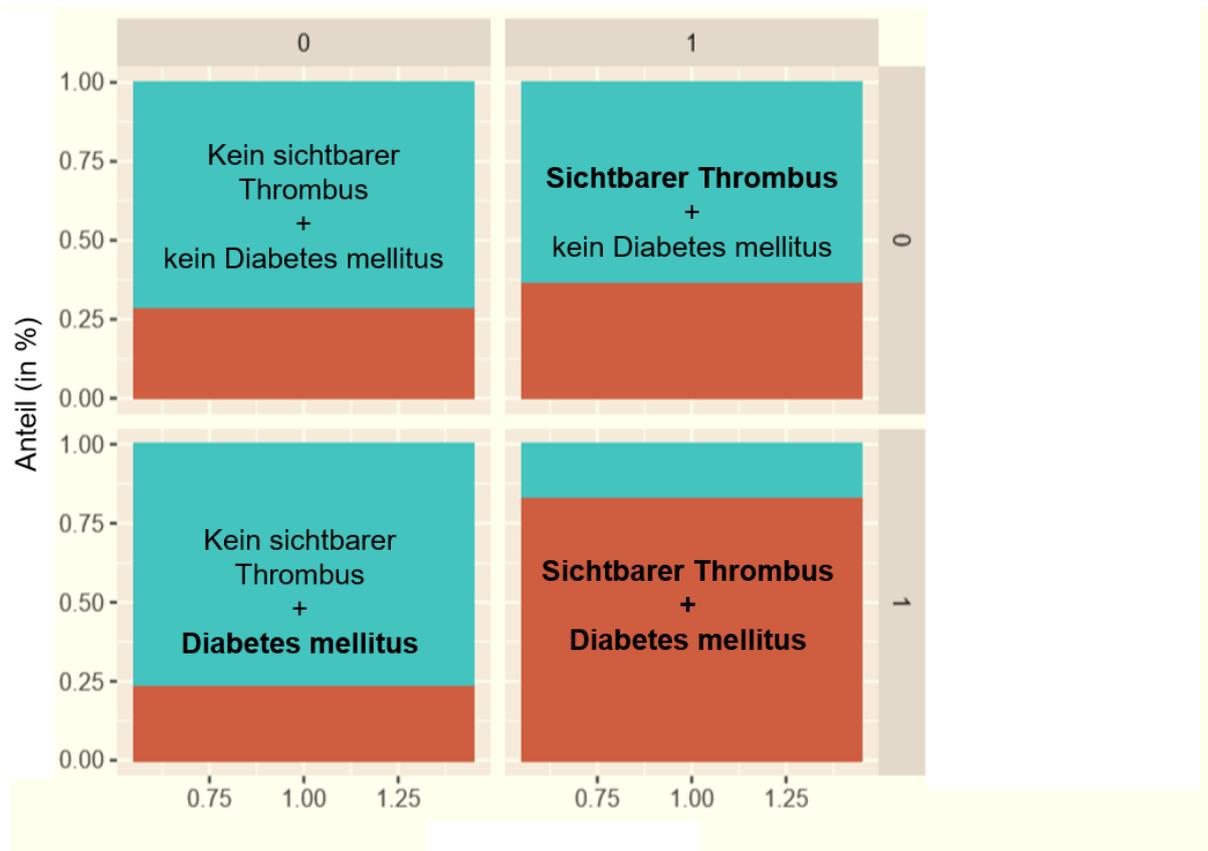


Abbildung 29: Interaktion der Variablen „Diabetes mellitus“ und „sichtbarer Thrombus“, Modell nach Ausschluss der Variable „Athektomie“; Filterergebnis \geq Grad 3 (roter Kasten), Grad 0,1,2 (blauer Kasten).

Entscheidungsbaumanalyse basierend auf dem Modell mit Ausschluss der Variable „Athrektomie“

Der folgende Entscheidungsbaum (siehe Abbildung 30) stellt diesen Zusammenhang bildlich dar. Die Läsionslänge wird hier erneut binärisiert dargestellt. Es wird wieder zuerst nach sichtbarem Thrombus aufgetrennt. Dabei ergibt sich erneut eine vergleichsweise unbedenkliche Gruppe ohne sichtbaren Thrombus. Das ist das Blatt unten links mit lediglich 24% Wahrscheinlichkeit für Embolisation von Plaquematerial (73% der gesamten Patienten ohne Athrektomie). Im Gegensatz zum Entscheidungsbaum basierend auf der Analyse unter Ausschluss der TAH wird hier auch nicht weiter nach der Läsionslänge aufgeteilt. Die Gruppe mit dem höchsten Risiko wären auch hier diejenigen Patienten mit sichtbarem Thrombus und Diabetes mellitus. Hier ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit für Embolisation von Plaquematerial von ca. 82% (allerdings lediglich 8% der Patienten der Gesamtkohorte). Diese Gruppe entspricht ziemlich genau der Gruppe mit geschätzter Wahrscheinlichkeit >75% aus dem logistischen Regressionsmodell.

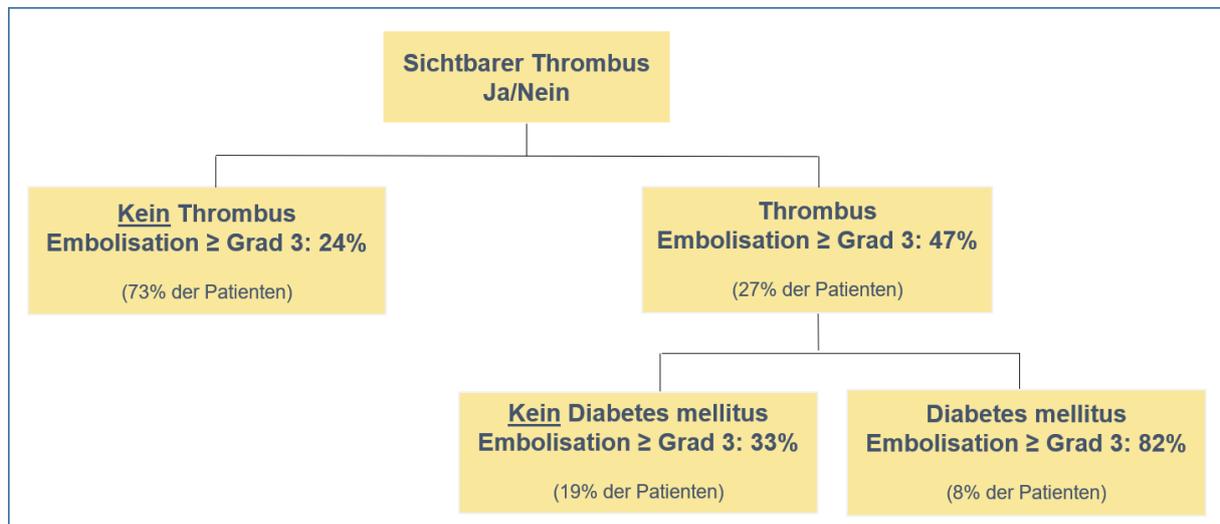


Abbildung 30: Entscheidungsbaum mit Angabe der geschätzten Embolisationswahrscheinlichkeiten mit den Variablen „sichtbarer Thrombus“ und „Diabetes mellitus“; Modell nach Ausschluss der Variable „Athrektomie“.

5. DISKUSSION

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war, die Sicherheit und Effektivität von Filterprotektionssystemen bei endovaskulären Interventionen der femoropoplitealen Arterien zu evaluieren. Im Zentrum der Arbeit stand dabei die Ermittlung potenzieller Prädiktoren für die Embolisation von Debris im Filtersystem als Surrogat einer klinisch relevanten periinterventionellen Embolisation. Endovaskuläre Eingriffe haben heutzutage einen zentralen Stellenwert in der Therapie der PAVK. Wenn technisch sinnvoll möglich, werden sie gemäß der Maxime „endovascular first“, aufgrund der geringeren Invasivität, den chirurgischen Revaskularisationsmöglichkeiten vorgezogen. Die Embolisation von Thrombusmaterial ist eine der wichtigsten Komplikationen und kann die klinische Situation des Patienten durch Verlegung distaler Arterien im Interventionsgebiet nachhaltig negativ beeinflussen. Zur Reduktion der Embolisationsgefahr während der Intervention können Filterprotektionssysteme zum Einsatz kommen. In der Karotisstentangioplastie, bei Katheterinterventionen an aortokoronaren Bypassen oder auch bei Eingriffen in der renoviszeralen Strombahn hat sich der Einsatz von Schutzfiltern bereits vielerorts etabliert (82-84, 97, 98). Müller-Hülsbeck et al. stellten die Frage, ob Filterprotektionssysteme auch in anderen Bereichen der arteriellen Zirkulation, wie etwa den Beinarterien, standardmäßig eingesetzt werden sollten (98). Vor diesem Hintergrund müssen einige bedeutsame Fragen adressiert werden:

Wie hoch sind die Embolisationsraten bei den verschiedenen endovaskulären Prozeduren im Bereich der femoropoplitealen Arterien?

Welche patienten- und läsionsbezogenen Charakteristika sind mit relevanten Embolisationswahrscheinlichkeiten verbunden?

Können Filterprotektionssysteme den Gefäßen schaden und periprozedurale Komplikationen hervorrufen?

Wie effizient ist der Einsatz von Filterprotektionssystemen in der Verhinderung distaler peripherer Embolien (99)?

Nachfolgend soll zunächst ein Überblick über den aktuellen Stand der Literatur gegeben werden, um anschließend den Stellenwert der eigenen Studie in Bezug zur Literatur zu beurteilen. Weiterhin wird auf die Sicherheit der Filterprotektionssysteme, die Häufigkeit von Embolisation und deren Prädiktoren eingegangen.

5.1 Literaturüberblick

Zu Beginn soll ein Überblick über die Embolisationsraten bei peripheren endovaskulären Interventionen ohne den Einsatz von Filterprotektionssystemen gegeben werden.

Die Arbeit von Ochoa Char et al. basierte auf einer großen multizentrischen Datenbank mit 10.875 erfassten endovaskulären Interventionen, welche aus PTA ± Stentimplantation und Atherektomien bestanden (100). Distale Embolisierungen wurden als solche erfasst, wenn diese zusätzliche Interventionen (endovaskuläre oder chirurgische Maßnahmen) erforderlich machten. Das Ergebnis war insgesamt eine niedrige Embolisationsrate von 1-2% (100).

Eine andere Studie gab bei 3.147 Interventionen auch eine niedrige Embolisationsrate von 0,57% an, welche klinisch oder angiographisch nachgewiesen wurden (101). Als möglicher beeinflussender Faktor wurde der Einschluss von Patienten mit subakuten Symptompräsentationen zwischen 3 bis 6 Monaten gesehen (101).

Auch Shrikhande et al., welche 1.029 Patienten mit 2.137 Läsionen untersuchten, kamen zu vergleichbaren Ergebnissen mit einer niedrigen Inzidenz von 1,6% (87). Die Patienten dieser Untersuchung bekamen eine PTA ± Stentimplantation oder eine Atherektomie. Eingeschlossen wurden dabei 44% Patienten mit einer Claudicatio- Symptomatik und 56% mit CLI. Angiographisch signifikante Embolisierungen wurden definiert als eine Änderung in einem der dargestellten Abflussgefäße während der Prozedur. Die Studie kam zu dem Schluss, dass distale Embolisierungen insgesamt selten seien und keinen Einfluss auf die Offenheitsrate und den Extremitätenerhalt hätten (87).

Shammas et al. untersuchten 577 Patienten mit 1.183 Läsionen, wobei Patienten mit akuter Extremitätenischämie aus der Studie ausgeschlossen wurden. Nur 2,4% der Patienten erlitten eine klinisch signifikante distale Embolisation (definiert als notwendiger Einsatz weiterer mechanischer und/oder pharmakologischer Maßnahmen) (102).

Wholey et al. kamen ebenfalls bei 237 allein mit einer Thrombolyse behandelten Patienten mit Verschlüssen zu einer niedrigen Embolisationsrate von 3,8% (ca. 63% Claudicatio, 37% CLI) (103). Bei zwei der 9 Patienten, welche eine distale Embolisation erlitten, besserte sich die klinische Symptomatik trotz fortgesetzter Lyse nicht, sodass eine Amputation erforderlich wurde (103).

Lam et al. untersuchten 60 Patienten, welche mit PTA (n = 10), PTA + Stentimplantation (n = 40) oder Atherektomie (n = 10) behandelt wurden (80). Eingeschlossen wurden Patienten mit einem primären Verschluss der A. femoralis superficialis oder Stenose und einer mindestens bestehenden Eingefäßversorgung als distaler Abstrom. Über die Hälfte der Patienten (ca. 56%) litt unter Claudicatio Beschwerden, etwa 44% hatten eine CLI (80). Unter kontinuierlichem Monitoring mit einem Dopplerultraschallgerät wurden in 100% der Interventionen embolische Signale ausgewertet, welche am häufigsten bei Einsatz der SilverHawkTM- Atherektomie (n = 49) und während der Stentimplantation imponierten (n = 28) (80).

Anhand der dargestellten Ergebnisse der Studien wird ersichtlich, dass periphere Embolien während peripherer endovaskulärer Interventionen insgesamt sehr häufig auftreten, nur selten aber klinische Relevanz entwickeln. Im Weiteren sollen Studien, mit Einsatz eines Filterprotektionssystems zur Vermeidung von periprozeduralen Embolisationen, genauer analysiert werden.

Krishnan et al. verwendeten bei 508 Patienten, welche sich mit einer symptomatischen PAVK vorstellten, die Atherektomie unter Schutz eines SpiderFXTM oder Emboshield NAV^{6TM}-Filters (104). Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer CLI. In 62,4% der Fälle wurde visuell sichtbarer makroskopischer Debris in den Filtern identifiziert (103). Dabei gab es keinen Unterschied zwischen den einzelnen Atherektomieverfahren (Direktionale-, Rotations- und Laser-Atherektomie) (104). Ebenso testeten Wasty et al. den NAV^{6TM}-Filter bei 59 Patienten, welche eine Stenose >70% nachwiesen (105). In der Arbeit wurden 5 verschiedene Atherektomie-Geräte verglichen: SilverHawkTM (n = 14), TurboHawkTM (n = 4), JetstreamTM-Rotationsaspirationsatherektomie (n = 22), Excimer Laser- (n = 14) und orbitale Atherektomien (n = 5). Neben der Erfassung der Rate an distalen Embolisationen wurde zudem eine histopathologische Analyse des Embolisats durchgeführt (105). Es wurde festgestellt, dass Debris bei allen Atherektomien embolisieren, unabhängig von dem Verfahren, welches eingesetzt wurde. Nur die Zusammensetzung des Debris unterschied sich leicht (105). Makroskopisch sichtbarer Debris wurde in 91,5% der Filter geborgen, wobei 56% als klinisch signifikant (> 2 mm) eingeschätzt wurden (105).

Die prospektive WISE LE-Studie, welche den Einsatz und die Sicherheit des WIRIONTM-Protektionssystems ebenfalls bei Atherektomien untersuchte, schloss Patienten der Rutherford Klassifikation I/2 bis II/4 mit angiographisch sichtbaren moderat bis schwer kalzifizierten

Läsionen in die Studie ein (106). Hundertdreiundfünfzig Patienten wurden zu Beginn registriert. Der primäre Endpunkt wurde erreicht, wenn in 12% der Fälle oder weniger eine schwerwiegende Nebenwirkung auftrat (Tod, akuter Myokardinfarkt, Thrombose, Pseudoaneurysma, Dissektion Grad C oder höher, klinisch relevante distale Embolisation, ungeplante Amputation etc.). Nach 103 Patienten zeigten sich nur 2 schwerwiegende Nebenwirkungen, sodass die Studie nach einem 30 tägigem Follow-up beendet wurde, da das festgelegte Ziel vorzeitig erreicht wurde (106). Die durchschnittliche Läsionslänge lag bei $16,1 \pm 10,8$ cm (106). Etwa 25% der Patienten bekamen zusätzlich eine Stentimplantation. Insgesamt konnte in allen Filtern Debris gefunden werden (106). Debris von der Größe < 1 mm, 1 bis 2mm und > 2 mm wurden in 98%, 22% und 9 % detektiert (106).

Roberts et al. führten eine vergleichsweise ähnlich prospektive Studie mit denselben Einschlusskriterien an 133 Patienten mit 168 Läsionen durch, um die Effektivität von direktionalen Atherektomie-Verfahren und dem SpiderFXTM Filter zu evaluieren (107). Knapp 85% der Kohorte stellte sich mit Claudicatio Beschwerden vor, der Rest befand sich im Stadium der kritischen Ischämie. Fast 18% der Läsionen waren Verschlüsse und 81% waren schwer kalzifiziert (107). Distale Embolisationen wurden als klinisch relevant gesehen, wenn postinterventionell klinische Symptome bzw. eine Durchblutungsverschlechterung vorlagen, welche weitere chirurgische Eingriffe oder medizinische Maßnahmen nötig machten (107). Die Embolisationsrate lag bei 2,3% distale Embolisationen, jeweils ohne klinische Relevanz (107). Die Studie kam zu dem Schluss, dass der Einsatz von Protektionsfiltern bei Atherektomien von komplexen, kalzifizierten Läsionen in der unteren Extremität in Erwägung gezogen werden sollte (107).

Karnabatidis et al. demonstrierten in einer prospektiven Studie den Einsatz von SpiderFXTM - Protektionssystemen in 48 Patienten bei Läsionen mit einer durchschnittlichen Läsionslänge von $5,2\text{cm} \pm 3,8\text{cm}$ (108). Darunter befanden sich 40 Verschlüsse (14,6% akut, 35,4% subakut, 33,3% chronisch) und 8 hochgradige Stenosen (108). Als Verfahren wurden hauptsächlich PTA \pm Stentimplantationen genutzt. Akute Verschlüsse (14,6%) wurden mit der Thrombektomie und Lyse behandelt. In 94% der Filter konnte visuell sichtbarer Makrodebris gefunden werden (108). Partikel mit einem Durchmesser >1 mm wurden in 58% und > 3 mm in 12% der untersuchten Filter detektiert (108).

Shammas et al. berichteten über die Ergebnisse von 40 Patienten in einem prospektiven Single-Center-Register (PROTECT) (81). Ausgewählt wurden Patienten, welche eine Angioplastie, Stentimplantation oder SilverHawkTM-Atherektomie mit begleitender Ballonangioplastie bei

infringuinalen Verschlüssen erhalten hatten (81). Eingeschlossen wurden Läsionen mit moderater oder schwerer Kalzifikation, totale Gefäßverschlüsse, Läsionen mit angiographisch sichtbarem Thrombus oder irreguläre Läsionen $\geq 30\text{mm}$ und/oder glatte Läsionen $\geq 50\text{mm}$ (81). SpiderFXTM und EmboShieldTM wurden in zwei Patientengruppen eingesetzt: Angioplastie / Stentimplantation (Gruppe A, n = 29 [43 Läsionen]) oder SilverHawkTM-Atherektomie (Gruppe B, n = 11 [13 Läsionen]). Eine Makroembolie trat bei 22 (55,0%) Patienten auf: 11 (37,9%) in Gruppe A und 11 (100%) in Gruppe B (P <0,001) (81). Klinisch signifikanter Makrodebris (> 2mm) wurde bei 45,0% der Patienten gefunden: 8 (27,6%) in Gruppe A und 10 (90,9%) in Gruppe B (P <0,001) (81). Die SilverHawkTM-Atherektomie war folglich signifikant mit einer höheren Rate an distalen Embolisationen assoziiert, im Vergleich zur alleinigen PTA oder mit Stentimplantation. Auch Restenosen hatten eine höhere Rate an distalen Embolisationen im Vergleich mit de novo Läsionen (42,8% vs. 16,7 %) (81). Dies könnte aber auch damit zusammenhängen, dass Restenosen häufiger mit Atherektomien behandelt wurden. Eine weitere Studie von Shammass et al. mit denselben Einschlusskriterien evaluierten die Rate an distalen Embolisationen bei 20 Patienten mit 28 Läsionen, welche eine Excimer-Laser Atherektomie unter Schutz des SpiderFXTM-Filters erhielten (88). Eine zusätzliche PTA und Stentimplantation wurden je in 96,4% und 60,7% der Läsionen eingesetzt (88). Erwähnenswert ist, dass je ein Filter vor der Laser Atherektomie und dann noch ein weiterer Filter nach der endgültigen Behandlung mit PTA \pm Stentimplantation eingesetzt wurde. Ein Fünftel der Patienten befand sich im Stadium der kritischen Extremitätenischämie, die restlichen 80% hatten eine symptomatische Claudicatio. Makrodebris wurde als klinisch signifikant gesehen, wenn die längste Achse des geborgenen Debris mindestens 2mm betrug (88). Es waren 20% Embolisationen im Filtersystem von potenzieller klinischer Relevanz zu finden (88).

Spiliopoulos et al. untersuchten das Phänomen der distalen Embolisation während subintimaler PTA \pm Stentimplantation in femoropoplitealen chronischen Verschlüssen bei einer Kohorte von 40 Patienten (109). Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Claudicatio (52%) oder CLI (48%). Der Großteil der Läsionen wurden als TASC-B klassifiziert mit einer durchschnittlichen Läsionslänge von $12,6 \pm 8,5\text{cm}$ (109). In keinen der 40 untersuchten SpiderFXTM-Filter wurde visuell sichtbarer makroskopischer Debris (Durchmesser > 100 μm) gefunden (109). Lediglich mikroskopischer Debris < 100 μm konnte in allen Filtern detektiert werden (109). Es gab auch keine Anzeichen für eine distale Embolisation (109).

Müller-Hülsbeck et al. fanden in einer prospektiven Arbeit, welche den Einsatz des FilterWire EZTM-Filterprotektionssystem bei 29 Patienten mit 30 Läsionen evaluierte, in 90%

makroskopisch sichtbaren Debris in den Filterkörbchen (95). Dabei hatten 26 Patienten eine Claudicatio und nur 3 eine kritische Ischämie. Als Prozedur wurde die Ballonangioplastie und wenn erforderlich eine zusätzliche Stentimplantation verwendet (95).

Siablis et al. untersuchten eine relativ kleine Kohorte mit Einsatz des SpiderFXTM - Protektionssystems (98). Eingeschlossen wurden 16 Patienten, welche sich mit akuter (n = 5) bzw. subakuter (n = 11) Extremitätenischämie vorstellten. Die Patienten mit subakutem Verschluss erhielten eine PTA mit Stentimplantation. Akute Verschlüsse wurden mit einem AngioJetTM (rheolytisch) thrombektomiert. Die durchschnittliche Läsionslänge lag bei 6,1cm ± 3,7cm. Der prozedurale Erfolg der Rekanalisation lag bei 100% (98). In allen 17 untersuchten Filtern konnte makroskopisch Debris detektiert werden (98).

Eine noch kleinere Patientenzahl analysierten Z. Jia et al. in einer retrospektiven Arbeit mit 14 Patienten mit Einsatz des SpiderFXTM- Protektionssystems (110). Alle Patienten hatten einen akuten Extremitätenverschluss der A. femoralis superficialis als Folge eines thrombembolischen Ereignisses. Jeder Patient erhielt eine Aspirationsthibektomie (6 Fälle alleinige Aspiration, 8 Fälle zusätzliche Thrombolyse mit Urokinase, 1 Fall zusätzliche PTA). In 13 der 14 Filter (92,9%) konnte ein Embolus geborgen werden und in 100% der Fälle gelang eine erfolgreiche Wiederherstellung der Gefäßdurchblutung ohne distale Embolisation (110).

König et al. schlossen 11 Patienten in eine ältere Pilotstudie ein, welche den AngioguardTM RX als Embolieprotektion bei PTA erhielten (79). Darunter befanden sich 6 konzentrische oder kalzifizierte Stenosen, 3 chronische Verschlüsse und 2 Kontrollen. Die Studie schlussfolgerte, dass Protektionssysteme beim Erkennen von Embolisationen hilfreich seien, jedoch nicht beim Entfernen von größeren Mengen an Debris (79). Distale Embolisationen kamen in 67% der Fälle vor (79). Alle Patienten mit konzentrischen Stenosen (n = 5) erlitten eine distale Embolisation (79).

Im Weiteren sollen Studien, welche zusätzlich eine Kontrollgruppe in die Arbeit einschlossen, genauer betrachtet werden. Die 2014 erschienene retrospektive Studie von Mendes et al. schloss 566 Patienten ein, wobei allerdings nur n = 74 mit einem SpiderRxTM-Filter (87 Interventionen) und hingegen n = 513 ohne Filterprotektionssystem (749 Interventionen) behandelt wurden (111). Über die Hälfte der Patienten (54%) stellten sich mit einer CLI und 46% mit einer Claudicatio- Symptomatik vor. Die Studie umfasste verschiedene Prozeduren (PTA ± Stentimplantation; Atherektomie ± PTA ± Stentimplantation; sogenannte Hybrideingriffe mit Kombination von endovaskulären und chirurgischen Eingriffen) (111). Mendes et al. verglichen die prozentuale Embolisation bei Patienten mit und ohne Filtereinsatz. Insgesamt

kam es ohne Filter in 4% der Fälle ($n = 33$) zu einer Embolisation und mit Filter nur in 2% der Fälle ($n = 2$) (111). Erwähnenswert ist hierbei, dass die 2 Patienten mit Embolisation trotz Filter weder klinischen Konsequenzen zu tragen noch sich einer Reintervention zu unterziehen hatten. Bei den Patienten mit Embolisation ohne Filter kam es bei 24% zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt, bei 21% zu Reinterventionen und in 3% zu einer Majoramputation (111). Nach einem Jahr gab es keine Unterschiede in der Offenheitsrate und der Freiheit von Reinterventionen zwischen den Patienten mit und ohne embolische Ereignisse. Makroskopischer Debris wurde in 68% der Filter identifiziert (111).

Eine weitere Studie mit Kontrollgruppe setzte dem NAV⁶™-Filter bei 82 Patienten ein, welche eine JetstreamTM-Atherektomie bekamen (112). Diese wurden verglichen mit 59 Patienten ohne Filtereinsatz. Die Patienten waren vom Schweregrad vergleichbar in den Gruppen mit und ohne Filter (Rutherford $3,2 \pm 0,94$ vs. $3,1 \pm 1,6$) (112). Die Läsionen der Filtergruppe waren durchschnittlich länger ($14,6 \pm 10,6$ mm vs. $9,1 \pm 7,2$ cm). Bei den Patienten ohne Filtereinsatz wurde eine 8-fach höhere distale Embolisationsrate im Vergleich zu den Patienten mit Filterprotektionssystem festgestellt (8% vs. 1%) (112). Nach einer Beobachtungszeit von 12 Monaten war die Revaskularisationsrate der Zielläsion in der Gruppe mit Filter höher als in der Gruppe ohne Filtereinsatz (22% vs. 2,7%) (112).

5.2. Kohortencharakteristika im Vergleich

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenerhebung. Dieses Studiendesign nutzen zahlreiche Studien zum Stellenwert von Filterprotektionssystemen bei peripheren endovaskulären Eingriffen (102, 120, 111).

In die statistische Analyse eingeschlossen wurden 244 Patienten mit Einsatz eines Filterprotektionssystems. Im Anbetracht der aktuellen Studienlage handelt es sich bei unserer Arbeit um ein relativ großes Patientenkollektiv. Nur wenige Studien wiesen eine größere Patientenzahl auf. Eine etwa doppelt so große Fallzahl hatten Krishnan et al. mit 508 Patienten, wobei hier jedoch nur die Atherektomie als Interventionsverfahren eingesetzt wurde (104). Im Vergleich dazu wurden in unserer Arbeit mehrere Prozeduren verglichen (PTA \pm Stentimplantation; Atherektomie; Rotationsthrombektomie). Die Studie von Mendes et al. war zwar von der Gesamtanzahl her größer, jedoch wurde eine Kontrollgruppe miteingeschlossen, sodass die Patientenzahl mit Einsatz eines Filterprotektionssystems ($n = 74$) geringer war,

verglichen mit unserer Arbeit (111). Die restlichen Arbeiten waren in der Anzahl der eingeschlossenen Patienten kleiner im Vergleich zu unserer Gesamtkohorte. Mit 103 Patienten war die Studie von Shammass et al. etwa halb so groß wie unsere Arbeit (106). Aber auch in diesem Fall muss erwähnt werden, dass die Patienten primär nur atherektomiert wurden.

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten untersucht, denen periinterventionell zum Schutz vor distaler Embolisation ein SpiderFXTM-Filter eingesetzt wurde. Die durchschnittliche Läsionslänge lag bei $13,17 \pm 12,88$ cm. Während etwa 60% der Gesamtkohorte eine Claudicatio-Symptomatik beschrieben, befanden sich etwa 40% der Patienten im Stadium der kritischen Extremitätenischämie (20% ischämische Ruheschmerzen, 20% Fußläsionen). Der Schweregrad der PAVK unserer Patienten ist im Wesentlichen vergleichbar mit dem Patientengut anderer Studien. Bei Mendes et al. hatten 46% der Patienten eine Claudicatio-Symptomatik und 54% eine kritische Ischämie (111). Das Patientengut von Roberts et al. bestand aus 85% Claudicanten und nur 15% kritischen Ischämien (107). Somit waren in dieser Studie die Zahl der Patienten im Stadium der CLI geringer ausgeprägt. Shammass et al. wiesen eine ähnliche Verteilung des Patientenguts auf mit 80% Claudicanten und 20% im Stadium der CLI (88).

Ewa 62% der 2.137 Läsionen waren bei Shrikhande et al. Stenosen, ca. 29% waren chronische Verschlüsse und 9% waren In-Stent-Restenosen (87). In unserer Arbeit kamen in der Gesamtkohorte deutlich mehr Verschlüsse (72,7%) als Stenosen vor, wobei unter den thrombektomierten Patienten alle einen Verschluss hatten. Bei den atherektomierten Patienten kamen häufiger Stenosen vor (60,7% vs. 39,3%). Ähnlich sah die Verteilung bei Karnabaditis et al. aus mit 83,3% behandelten Verschlüssen und 16,7% Stenosen (108). Bei Roberts et al. war der Anteil an Verschlüssen (17,9%) deutlich geringer im Vergleich zur vorliegenden Arbeit (107). Auch die Läsionslänge unserer Studie mit $13,17 \pm 12,88$ cm ist vergleichbar zu diversen Studien. Beispielsweise dokumentierten Shammass et al. eine durchschnittliche Läsionslänge von $16,1 \pm 10,8$ cm; Spilioupolus et al. eine Länge von $12,6 \pm 8,5$ cm und Mendes et al. eine Länge von $14,5 \pm 10,7$ cm (106, 109, 111). Die mittleren Läsionslängen waren insgesamt sehr ähnlich.

Im Hinblick auf die Prozeduren lag die Besonderheit unserer Studie darin, dass die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine PTA mit oder ohne Stentimplantation bekamen ($n = 141$). Die Minderheit der Patienten hatten Atherektomien ($n = 61$) oder Rotationsthrombektomien ($n = 42$) als Interventionsverfahren. Viele Studien untersuchten den Stellenwert von Filterprotektionssystemen mit der Atherektomie als primäre Prozedur,

welches per se ein hohes Risiko für eine Embolisation birgt (104-106, 112). Nur wenige Arbeiten untersuchten den Filtereinsatz bei der Ballonangioplastie mit oder ohne Stentimplantation. Müller-Hülsbeck untersuchte 29 Patienten mit PTA \pm Stentimplantation und fand in 90% makroskopisch sichtbaren Debris in den Filterkörbchen (96). Bei Karnabaditis et al. lag der Anteil bei 94% sichtbaren Debris (108). Spiliopoulos et al. verwendeten bei 40 Patienten die subintimale PTA, wobei in keinem der eingesetzten Filter visuell sichtbarer makroskopischer Debris gefunden werden konnte (109). Shammam et al. führten, bei n = 29 von 40 in die Studie eingeschlossenen Patienten, eine PTA \pm Stentimplantation und bei n = 11 eine Atherektomie durch (81). Eine Makroembolie konnte in 55% detektiert werden, wobei diese innerhalb der Atherektomie-Gruppe bei 100% lag (81). Aufgrund der geringen Patientenzahl sind die Ergebnisse dieser Studien jedoch mit gewissem Vorbehalt zu interpretieren.

In unserer Arbeit wurde mit n = 141 eine deutlich größere Kohorte im Hinblick auf die periprozedurale Embolisationsrate während standardmäßiger Ballonangioplastie mit oder ohne Stentimplantation untersucht. Die Tabelle 16 gibt einen Überblick diverser Studien zum Einsatz von Filterprotektionssystemen ab einer Gesamtzahl von 20 Patienten.

Es kann geschlussfolgert werden, dass trotz einer Vielzahl von Kohorten- und Fall-Kontrollstudien, die sich mit periprozeduraler Embolisation bzw. dem Einsatz von Filterprotektionssystemen zum Schutz vor solchen Embolien beschäftigten, die Datenlage unübersichtlich und heterogen ist. Dies beruht in erster Linie auf der Analyse von unterschiedlichen endovaskulären Techniken mit jeweils unterschiedlichem Embolisationsrisiko, welches sich je nach Patienten- und Läsionscharakteristika (z.B. Einschluss auch akuter Verschlüsse) erheblich unterscheiden kann. Darüber hinaus wurden seit Anfang des Jahrtausends ganz unterschiedliche Filtersysteme eingesetzt, welche sich in der Handhabung unterscheiden.

Ein Vergleich zwischen den einzelnen Filtersystemen ist auf Basis der Datenlage aktuell nicht sinnvoll möglich. Jedoch ist der SpiderFXTM-Filter das bei weitem am häufigsten eingesetzte Filterprotektionssystem in der Literatur. Mit drei verschiedenen Prozeduren (PTA \pm Stentimplantation, Atherektomie, Rotationsthrombektomie) und dem Schwerpunkt auf der Ballonangioplastie mit n = 141 nimmt unsere Studie einen wichtigen Stellenwert bei der Ermittlung periprozeduraler Embolisationsraten bei endovaskulären Interventionen unter Einsatz eines SpiderFXTM-Filterprotektionssystems ein.

Tabelle 16: Auflistung von Studien zum Einsatz von Filterprotektionssystemen im Bereich der Beinarterien ab einer Gesamtzahl von 20 Patienten

| | Gruppengröße (n) | Kohortencharakteristika | Art der Intervention | Filter |
|-----------------------------|---|---|---|----------------------------|
| Shammas et al. (106) | 103 | -Angiographisch moderat bis schwere Kalzifikationen -Rutherford I/2- II/4 -Läsionslänge: 16,1 ± 10,8cm | Atherektomie ± PTA ± Stentimplantation | WIRION™-Filter |
| Krishnan et al. (104) | 508 | Symptomatische PAVK (keine CLI) | Atherektomie | SpiderFX™ und NAV6™-Filter |
| Wasty et al. (105) | 59 | >70%ige Stenose der SFA | Atherektomie ± PTA | NAV6™-Filter |
| Banerjee et al. (112) | 141 n = 82 mit Filter n = 59 ohne Filter | Rutherford-Kategorie - mit Filter: 3,2 ± 0,94 - ohne Filter: 3,1 ± 1,6 | Atherektomie ± PTA ± Stentimplantation | NAV6™-Filter |
| Roberts et al. (107) | 133 (168 Läsionen) | Angiographisch moderat bis schwere Kalzifikationen - 85% Claudicatio - 15% CLI | Atherektomie ± PTA ± Stentimplantation | SpiderFX™-Filter |
| Spiliopoulos et al. (109) | 40 | Chronische Verschlüsse (> 3 Monate) - 52% Claudicatio - 48% CLI Läsionslänge: 12,6 ± 8,5 cm | Subintimale PTA ± Stentimplantation | SpiderFX™-Filter |
| Mendes et al. (111) | 566 (836 Läsionen) n= 74 Filter n= 513 ohne Filter | - 46% Claudicatio - 54% CLI Läsionslänge: 14,5 ± 10,7cm | - PTA ± Stentimplantation - Atherektomie - Hybrid- OP | SpiderRx™-Filter |
| Müller-Hülsbeck et al. (96) | 29 (30 Läsionen) | - 90% Claudicatio - 10% CLI | PTA ± Stentimplantation | FilterWIRE EZ™ |
| Shammas et al. (88) | 20 (28 Läsionen) | -Angiographisch moderat bis schwer kalzifizierte Läsionen -Totale Gefäßverschlüsse -Irreguläre Läsion ≥ 30mm -Sichtbarer Thrombus -Glatte Läsion ≥ 50mm - Claudicatio: 80% - CLI: 20% | Laser Atherektomie ± PTA ± Stentimplantation | SpiderFX™-Filter |

| | | | | |
|---------------------------|---------------------|---|---|----------------------------|
| Shammas et al. (81) | 40 (56 Läsionen) | -Angiographisch moderat bis schwer kalzifizierte Läsionen -Totale Gefäßverschlüsse -Irreguläre Läsion $\geq 30\text{mm}$ -Sichtbarer Thrombus -Glatte Läsion $\geq 50\text{mm}$ | -PTA + Stentimplantation (Gruppe A, n=29) -Atherektomie (Gruppe B, n=11) | SpiderFX™ und NAV6™-Filter |
| Karnabaditis et al. (108) | 48 (50 Läsionen) | -83,3% Verschlüsse -16,7% Stenosen (>75%) Läsionslänge: $5,2 \pm 3,8\text{cm}$ | - PTA ± Stentimplantation - Thrombektomie und Lyse (akute Verschlüsse) | SpiderFX™-Filter |

5.3 Sicherheit von Filterprotektionssystemen

Die Mehrheit der Studien berichten von komplikationslosem und sicherem Einsatz und Gebrauch von Filterprotektionssystemen (96, 98, 105, 110). Mendes et al. erreichten in 93% einen komplikationslosen Einsatz von Filterprotektionssystemen (111). Bei Karnabaditis et al. kam es bei 3 von 48 Patienten zu je einem Seitenastverschluss, einer distalen Embolisation und einem Fall von Vasospasmus (108). Müller-Hülsbeck et al. erwähnten, dass jedes Protektionssystem, ob Filter oder Ballon-basierend, die Gefäßwand schädigen könne (113).

Potenzielle Risiken und Komplikationen beinhalten Schwierigkeiten bei der Bergung, da die Filter verrutschen und an eingesetzten Stents hängen bleiben können (114). Der Bruch eines Filters kann zur Freisetzung von einer großen Menge an Debris führen mit der Folge einer schwerwiegenden distalen Embolisation (114). Zudem kann der eingefangene Debris im Filter in die Seitenäste wandern und so zu einer Verschlechterung der Kollateralzirkulation führen (114). Wichtig ist außerdem, den Filter nicht zu überfüllen und ihn an die Größe des Gefäßes anzupassen. Ein zu großer Filter kann zur Schädigung des Gefäßes und Vasospasmus führen (115). Ein detailliertes Review erläutert, wie Fallstricke beim Gebrauch von Filterprotektionssystemen umgangen werden können (89). Der Einsatz eines Filterprotektionssystems kann außerdem den Zeitaufwand für den Eingriff und somit die Komplexität der Prozedur erhöhen, was zu Komplikationen führen kann (116).

In der vorliegenden Arbeit war die Filterplatzierung bis auf einen Patientenfall komplikationslos möglich. In diesem einzelnen Fall wurde der Patient ohne Filterschutz thrombektomiert mit der Folge einer distalen Embolisation.

Die Filterbergung war bei einem Patienten mit einem überfüllten Filter nicht möglich, sodass der Filter mitsamt der Schleuse entfernt werden musste. Es traten jedoch keine Folgekomplikationen auf.

Filterassoziierte Schäden an den Gefäßen waren nicht festzustellen. In 11 Fällen (4,5%) traten jedoch Vasospasmen auf, welche eine medikamentöse Spasmolyse erforderten.

5.4 Häufigkeit von Embolien und Unterschiede in der Klassifikation von Embolien und dem Nachweis von Embolisat im Filter

Die Rate an peripheren Embolisationen variiert in der Literatur sehr stark. Während einige Studien von Embolisationsraten zwischen 1-20% ausgehen, wurde in anderen Publikationen von höheren Prozentzahlen zwischen 70 bis 100% berichtet (79, 80, 87, 88, 96, 98, 108, 117). In der vorliegenden Arbeit lag eine relativ hohe Gesamtrate potenziell klinisch relevanter Makroembolisationen (definiert als Filterergebnis \geq Grad 3) von 37,3% vor. Die distale Embolisationsrate trotz Filterprotektion lag bei durchschnittlich 4,1%.

Viele Studien ermittelten die Inzidenz von distalen Embolisationen bei endovaskulären Interventionen ohne Einsatz eines Filterprotektionssystems. Eine große multizentrische Studie mit 10.875 erfassten Interventionen fand eine Embolisationsrate von 1 bis 2% (PTA \pm Stentimplantation; Atherektomie) (100). Während Spiliopoulos et al. eine Embolisationsrate von 0,57% bei 3.147 Interventionen angaben, beschrieben Kasirajan et al. eine Embolisationsrate von 2,3 - 9,8% bei Patienten mit einer akuten Extremitätenischämie, welche mit dem AngioJetTM thrombektomiert wurden (109, 118). Wholey et al. stellten ebenfalls eine niedrige Rate von 3,8% bei 237 mit einer alleinigen Thrombolyse behandelten Patienten fest (30% akut, 5% subakut, 59% chronische Verschlüsse) (103). Shrikhande et al. kamen zu vergleichbaren Ergebnissen mit einer Inzidenz von 1,6%, wobei die Rate an Embolisation signifikant häufiger bei atherektomierten Patienten lagen (87). Distale Embolisationen wurden hier angiographisch definiert als eine Änderung in einer der dargestellten Abflussgefäße während der Prozedur (87). Lam et al. konnten unter kontinuierlichem Monitoring mit einem Dopplerultraschallgerät in 100% der Interventionen embolische Signale auswerten (80).

Studien mit Einsatz eines Filterprotektionssystems ermittelten unterschiedliche Embolisationshäufigkeiten, unter anderem abhängig davon, welche Prozedur eingesetzt und nach welchem Prinzip Debris detektiert und analysiert wurde.

Mehrere Studien nutzten als Prozedur primär das Verfahren der Atherektomie und suchten nach makroskopisch sichtbaren Debris in den Filterkörbchen. Krishnan et al. fanden in 62,4% der untersuchten Filter visuell sichtbaren Debris, Roberts et al. in 88,4% und Wasty et al. sogar in 91,5% (104, 105, 107). In der histopathologischen Analyse konnten in einigen Studien in 100% der Filter Debris detektiert werden (105, 106). Bei Wasty et al. waren 56% der Makroembolien potenziell klinisch signifikant ($> 2\text{mm}$) (105). Dahingegen definierten Shammas et al. in der WISE LE-Studie klinisch signifikanten Debris als angiographisch detektierten distalen Embolus, welcher eine klinisch nachweisliche Ischämie verursachte und zusätzliche Prozeduren erforderte (106). Die histologische Analyse der Filter konnte in 100% der Fälle Debris in den Filtern detektieren, davon 98%: $< 1\text{mm}$, 22%: $1\text{-}2\text{mm}$, 9%: $> 2\text{mm}$ (106). Die Atherektomie verursachte in der eigenen Arbeit in 32,8% der Filter eine Makroembolie \geq Grad 3. Hierbei erfolgte eine angiographische Detektion und anschließende Einteilung in Schweregrade.

Karnabtidis et al. untersuchten den Inhalt im Filter von 48 Patienten (PTA \pm Stentimplantation; Thrombektomie). Die histopathologische Analyse zeigte, dass Debris hauptsächlich aus Blutplättchen und Fibrinkonglomeraten, Erythrozyten, Entzündungszellen und extrazellulärer Matrix bestand (108). In 94% der Filter konnte eine Makroembolie gefunden werden. Im Gegensatz dazu fanden Spiliopoulos et al. in keinen der 40 untersuchten Filter visuell sichtbaren makroskopischen Debris (Durchmesser $> 100\ \mu\text{m}$). Debris $< 100\ \mu\text{m}$ konnte jedoch in allen Filtern detektiert werden (109). Als Prozeduren wurden eine subintimale PTA \pm Stentimplantation durchgeführt.

In der prospektiven Arbeit von Müller-Hülsbeck et al. wurden 30 endovaskuläre Revaskularisationen (PTA \pm Stentimplantation) durchgeführt (96). In 27 von 30 Filtern konnte Debris gefunden werden (90%). Nach einem Monat Follow-up kam es zu keiner einzigen Restenose oder Dissektion. Histologische Analyse des Debris zeigte Blutplättchen, Erythrozyten, Entzündungszellen Extrazellulärmatrux und Cholesterol als Hauptkomponente (96). Die zusätzliche immunchemische Untersuchung zeigte keine Korrelation zwischen der Läsionsmorphologie und der Debriszusammensetzung (96). Alle Filter wurden visuell analysiert, um anschließend den Debris in Grade einzuteilen (Grad 1- 4). Ab Grad 2 befanden sich sichtbare Partikel und ab Grad 3 war der Filter bis zu $1/3$ gefüllt. Mehr als $1/3$ des Filterkörbchens war bei Grad 4 gefüllt.

Eine modifizierte Form dieser Gradeinteilung wurde auch in unserer Arbeit verwendet, wobei hier zusätzlich noch ein Schweregrad 5 mit einem komplett gefüllten Filter definiert wurde (siehe Tabelle 11).

Im PROTECT- Register wurden 40 Patienten eingeschlossen, welche $n = 29$ eine Angioplastie/Stentimplantation oder $n = 11$ eine Atherektomie bekamen (81). In 45% der Fälle konnte klinisch signifikanter Makrodebris gefunden werden ($> 2\text{mm}$) mit über 90% in der Atherektomie-Gruppe (81). Siablis et al. detektierten makroskopisch in allen der 17 untersuchten Filter Debris (98). Diese beinhalteten in der histopathologischen Analyse frischen Thromben, Kalkablagerungen, Cholesterol und Fibrin. In der Studie konnte aber weder angiographisch noch klinisch eine relevante distale Embolisation gefunden werden (98). Auch im Follow-up nach einem Monat trat kein unerwünschtes klinisches Ereignis auf. Subakute Verschlüsse wurden mit PTA/Stentimplantation und akute mit Thrombektomie/Lyse behandelt (98).

Die Embolisationsrate nach thrombolytischen Therapien und mechanischer Thrombektomien variiert in der Literatur zwischen 3,8% bis 37% (119). Für die rheolytische Thrombektomie reicht die Inzidenz für Embolisationen von 25% bis 56% (99).

Mendes et al. verglichen die prozentuale Embolisation bei Patienten mit und ohne Filtereinsatz. Insgesamt kam es ohne Filter in 4% der Fälle ($n = 33$) zu einer Embolisation und mit Filter nur in 2% der Fälle ($n = 2$) (111). Verschieden Prozeduren wurden verglichen (PTA \pm Stentimplantation; Atherektomie \pm PTA \pm Stentimplantation; sogenannte Hybrideingriffe mit Kombination von endovaskulären und chirurgischen Eingriffen). Zur Dokumentation des Embolisationsgrades wurden nach Bergung des Filters fotografische Aufnahmen vom Debris festgehalten und die Menge an Debris wurde visuell ausgewertet (111). Klassifiziert wurde der Debris in 4 Schweregrade: kein/geringer/moderater/schwerer Debris. Makroskopisch sichtbarer Debris wurde in 68% der Filter identifiziert (111).

Eine weitere Studie verglich Patienten mit und ohne Filter und fand bei den Patienten ohne Filter eine 8-fach höhere distale Embolisationsrate (8%), als bei den Patienten mit Filterprotektion (1%) (112).

Die breite Varianz der Embolisationsrate ist unter anderem abhängig davon, welches interventionelle Verfahren eingesetzt wurde und in welchen klinischen Schweregrad sich die einzelnen Patienten bei Vorstellung befanden bzw. welche Art von Läsionen behandelt wurde. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch, wie der Studienendpunkt „Embolisation“ bzw.

„klinische relevante Embolisation“ definiert bzw. gemessen wurde. Studien, welche Embolisationen rein angiographisch auswerteten, gingen insgesamt von einer geringeren Inzidenz von Embolisationen aus, im Vergleich zu histopathologischen Untersuchungen der geborgenen Filter (87).

In dieser Arbeit erfolgte anhand von DSA-Serien eine visuelle Einschätzung der Embolisation im Filter und eine Gradeinteilung in Schweregrade. Folglich definierten wir eine Makroembolie von potenzieller klinischer Relevanz, wenn angiographisch bis zu 1/3 des Filters mit Debris gefüllt war.

Vergleichbare Studien, in denen das Vorhandensein von makroskopischen Debris im Filterkörbchen visuell ausgewertet wurde, dokumentierten überwiegend höhere Embolisationsraten im Filter zwischen 55 bis 100% (79, 81, 88, 96, 108, 111, 117).

Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Studienlage aufgrund der unterschiedlichen Patienten, Läsioncharakteristika und Prozeduren sehr heterogen ist, sodass ein Vergleich der einzelnen Studien sich als sehr schwierig darstellt.

Die Embolisationsraten unterschieden sich in der eigenen Arbeit hochgradig innerhalb der einzelnen Prozeduren. So hatte das Verfahren der Rotationsthrombektomie die höchste Rate an Makroembolisationen mit 47,7%, gefolgt von der PTA ± Stentimplantation mit 36,2% und der Atherektomie mit 32,8%. Im Durchschnitt lag die Rate an Makroembolisationen im Filter bei 37,3%.

Distale Embolisationen trotz Filterprotektion traten in 4,1% der Fälle auf.

In unserer Arbeit lag die distale Embolisationsrate bei Atherektomien unter Filterprotektion bei 1,6%. Die im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen sehr niedrige distale Embolisationsrate bei der Atherektomie ist begründbar mit der vergleichsweise geringeren Komplexität der behandelten Läsionen in dieser Gruppe (überwiegend Stenosen, deutlich kürze Läsionslänge). Die distale Embolisationsrate lag beim Verfahren der Rotationsthrombektomie trotz Filterschutz bei 4,8%. Die im Vergleich deutlich erhöhte Embolierate der Rotationsthrombektomie ist gut begründbar mit der im Mittel höheren Komplexität der in dieser Gruppe behandelten Läsionen (ausschließlich Verschlüsse mit überwiegend kurzer Symptombdauer und somit hohem Anteil frischen thrombotischen Materials, ferner im Vergleich höhere Rate von im behandelten Gefäßsegment bereits vortherapierten Patienten) (120, 121).

Die Rolle von Filterprotektionssystemen bei PTA ± Stentimplantation von femoropoplitealen Läsionen ist zum aktuellen Zeitpunkt noch unzureichend definiert. In großen Studien ohne Filterprotektion lag die Rate an klinisch signifikanten distalen Embolisationen zwischen 1,6 und 2,4% (102,111). In unserer Arbeit lag die distale Embolisationsrate sogar höher, nämlich bei 4,9%. Dies sollte aber nicht zu der Schlussfolgerung führen, dass Filterembolieprotektionssysteme paradoxerweise das Risiko für distale Embolien bei dieser Form der endovaskulären Therapie erhöhen; vielmehr verdeutlicht es wiederum wie in der Rotationsthrombektomiegruppe den relativ hohen Anteil an Patienten mit komplexen, insbesondere (sub-)akuten thrombotischen Verschlüssen in unserem Patientenkollektiv. Die Tabelle 17 gibt einen Überblick über die Embolisationsraten von Studien mit Einsatz eines Filterprotektionssystems ab einer Gesamtzahl von 20 Patienten.

Tabelle 17: Auflistung der Embolisationsraten diverser Studien zum Einsatz von Filterprotektionssystemen ab einer Gesamtzahl von 20 Patienten

| | Häufigkeit von Embolien | Art der Analyse | Prozedur |
|-----------------------------|--|--|--|
| Shammas et al. (106) | 100% | Histopathologische Analyse | Atherektomie ± PTA ± Stentimplantation |
| Krishnan et al. (104) | 62,4% | Visuell sichtbare Makroembolie | Atherektomie |
| Wasty et al. (105) | 100% Makroskopisch: 91,5% Klinisch sign. (> 2mm): 56% | Histopathologische Analyse | Atherektomie |
| Banerjee et al. (112) | 1% mit Filter 8% ohne Filter | ? | Atherektomie ± PTA ± Stentimplantation |
| Roberts et al. (107) | 2,3% distale Embolisation 88,4% visuell sichtbar | Visuell sichtbare Makroembolie | Atherektomie ± PTA ± Stentimplantation |
| Spiliopoulos et al. (109) | 0% Makroembolie (> 100 µm) 100% Mikroembolie (< 100 µm) | Histopathologische Analyse | Subintimale PTA ± Stentimplantation |
| Mendes et al. (111) | 4% ohne Filter 2% mit Filter makroskopischer Debris: 68% | Fotographische Dokumentation und visuelle Auswertung | - PTA ± Stentimplantation - Atherektomie - Hybrid-OP |
| Müller-Hülsbeck et al. (96) | 90% makroskopisch sichtbar | Histopathologische Analyse | PTA ± Stentimplantation |

| | | | |
|------------------------------|---|-----------------------------------|---|
| Shaammas et al. (88) | 5% klinisch signifikant: 20% | Visuell sichtbare Makroembolie | Atherektomie ± PTA ± Stentimplantation |
| Shammas et al (81) | 55% Gruppe A: 38% Gruppe B: 100% (klinisch sign.: A: 27,6%, B: 90%) | Visuell sichtbare Makroembolie | Gruppe A: PTA ± Stentimplantation Gruppe B: Atherektomie |
| Karnabitidis et al. (108) | 94% | Visuell sichtbare Makroembolie | PTA ± Stentimplantation Thrombektomie |

5.5 Prädiktoren für Embolisation

Viele Studien beschäftigten sich mit der Suche nach ausschlaggebenden Prädiktoren, welche eine Embolisation signifikant wahrscheinlicher machen. Unsere Studie identifizierte, unter vorherigem Ausschluss der Rotationstherapie, welche per se ein hohes Risiko für Embolisation birgt, mittels logistischer Regressionsanalysen folgende Prädiktoren für das Auftreten von Embolisationen (Zielvariable Filter \geq Grad 3): „sichtbarer Thrombus“, „Thrombozytenaggregationshemmer“, „Atherektomie“ und „Verschluss vs. Stenose“.

Die chronische Einnahme von TAH sollte theoretisch zur Verringerung der periprozeduralen Embolisationswahrscheinlichkeit führen und nicht zu einer Risikoerhöhung für das Auftreten einer Makroembolie. Verantwortlich für dieses unerwartete Ergebnis sind mehrere Faktoren.

Beim Vergleich zwischen Patienten, welche chronisch TAH einnahmen und solchen, die zum Interventionszeitpunkt keinen TAH zu sich nahmen bzw. erst anlässlich des Eingriffs anbehandelt wurden, fiel auf, dass Patienten in der Gruppe mit medikamentöser Therapie im Mittel ein erheblich ausgeprägteres kardiovaskuläres Risikoprofil aufwiesen. So waren über 1/3 der Patienten mit medikamentöser TAH von einer KHK betroffen, wohingegen bei den Patienten ohne medikamentöse Therapie nur jeder zehnte Patient von einer KHK betroffen war.

Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. Risikofaktoren wie etwa die CAVK, der Arterielle Hypertonus, die Dyslipidämie sowie das Vorkommen eines Diabetes mellitus waren prozentual häufiger bei Patienten, welche TAH einnahmen. Ein weiterer, das Ergebnis beeinflussender Unterschied, zeigte sich bei Betrachtung der durchschnittlichen Läsionslänge. Diese war in der Gruppe mit der Einnahme von TAH signifikant länger im Vergleich zu den Patienten ohne medikamentöse Intervention ($14,75\text{cm} \pm 13,86\text{ cm}$ vs. $8,72 \pm 7,96\text{ cm}$). Bei 27,1% der Patienten mit Einnahme von TAH wurden Läsionslängen über 15cm dokumentiert. Im Gegensatz dazu

hatten fast die Hälfte der Patienten ohne TAH Durchblutungsstörungen mit einer Länge unter 5cm und nur 12,7% wiesen Läsionslängen über 15cm auf.

Des Weiteren waren die Rate an In-Stent-Restenosen, als auch das Vorkommen von Rezidiven, in der TAH-Gruppe signifikant häufiger anzutreffen. Bei dem Vergleich der interventionellen Verfahren fiel auf, dass Patienten der TAH-Gruppe prozentual häufiger atherektomiert oder thrombektomiert wurden. Diese Faktoren zusammengenommen erklären plausibel, dass in der statistischen Analyse die Einnahme von TAH mit einem erhöhten Embolisationsrisiko einherging.

Aus diesem Grund wurde die statistische Analyse anschließend unter Ausschluss der Variable „Thrombozytenaggregationshemmer“ erneut durchgeführt. In der abschließenden Analyse wurden folgende Prädiktoren für das Auftreten von distalen Embolisationen ermittelt: „sichtbarer Thrombus und Diabetes mellitus“, „Atherektomie“, „Verschluss vs. Stenose“.

Die Atherektomie wurde bereits in zahlreichen Studien als Risikofaktor und Prädiktor identifiziert und führte prozentual häufiger zu Embolisationen (81, 87, 100, 104). Es wurde gezeigt, dass das Verfahren der Atherektomie mehr embolische Signale erzeugte, als die alleinige PTA (80). Shammass et al. identifizierten die SilverHawkTM-Atherektomie als unabhängigen Prädiktor für distale Embolisationen (81).

In unserer Arbeit lag die distale Embolisationsrate bei Atherektomien unter Filterprotektion bei 1,6%. Die Atherektomie wurde als unabhängiger Prädiktor für eine Makroembolie (Makroembolisationsrate 32,8%) bestätigt, sodass eine Filterprotektion bei dieser Prozedur grundsätzlich empfohlen wird.

Desweiteren ist bekannt, dass das Verfahren der Rotationsthrombektomie mit erhöhten Embolisationsraten einhergeht (122). Karnabaditis et al. identifizierten die Thrombektomie mit Lyse als einzigen unabhängigen Prädiktor für distale Embolisationen. Nach dem DETHROMBOSIS-Register berge die Kombination der Verfahren der Pulse-Spray Thrombolyse mit der mechanischen Thrombektomie ein höheres Risiko an distalen Embolisationen, als der alleinige Einsatz der jeweiligen Verfahren (123).

Die Embolisationsrate nach thrombolytischen Therapien und mechanischer Thrombektomie variiert zwischen 3,8% bis 37% (119). Für die rheolytische Thrombektomie reicht die Inzidenz für Embolisationen von 25% bis 56% (99).

Während in unserer Studie die durchschnittliche Embolisationsrate in der Gesamtpopulation bei 37,3% lag, hatte bei dem Verfahren der Rotationsthrombektomie nahezu jeder zweite

Patient (47,7%) eine Makroembolie. Die distale Embolisationsrate trotz Filterschutz lag bei 4,8%. Der Einsatz eines Filterprotektionssystems bei der Rotationsthrombektomie akuter und subakuter femoropoplitealer Verschlüsse wird dringend angeraten.

Neben dem interventionellen Verfahren spielten auch das Ausmaß und die Charakterisierung der Läsion eine entscheidende Rolle. Unsere Arbeit ermittelte das Vorkommen eines angiographisch sichtbaren Thrombus in Kombination mit einem Diabetes mellitus als signifikanten Prädiktor für das Auftreten von Embolisierungen.

Ein weiterer Parameter, welcher signifikant zu einem Anstieg der Embolisierungswahrscheinlichkeit führte, war das Vorkommen von Verschlüssen, welche bereits in mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor identifiziert wurden (81, 108, 111).

Krishnan et al. identifizierten als Prädiktoren für distale Embolisierungen chronische Verschlüsse, In-Stent-Restenosen oder kalzifizierte, thrombotische Läsionen > 4cm sowie atherosklerotische Läsionen > 14cm (104). Neben akuten Thrombosen waren die Abhängigkeit von der Läsionslänge und das Vorkommen von Gefäßverschlüssen bei Karnabatidis et al. mit höheren Embolisierungsraten assoziiert (108). Auch in unserer Arbeit konnte eine Tendenz zu längeren Läsionen bei Patienten mit Makroembolisation von Plaquematerial im Vergleich zu den Patienten ohne stattgefundene Embolisierung erkannt werden ($15,5 \pm 13$ cm vs. $11,3 \pm 11,6$ cm).

Ferner wiesen bei Ochoa Char et al. Patienten mit einer kritischen Extremitätenischämie und atherektomierte Patienten die höchste Rate an distalen Embolisierungen auf (100). Weiterhin scheint eine Assoziation zwischen dem Auftreten von distalen Embolisierungen und der Anzahl der behandelten Arterien während einer Intervention zu bestehen. So stieg das Risiko signifikant bei Patienten, welche einen Eingriff an 3 oder mehr Arterien bekamen (100).

Shammas et al. identifizierten Patienten mit TASC- D Läsionen, einer stattgefundenen Amputation in der Vorgeschichte und einem angiographisch sichtbaren Thrombus als Prädiktoren (102). TASC-D Läsionen, welche typischerweise lang und komplex sind, embolisierten 3,7- fach häufiger als TASC-A-C Läsionen, sodass bei diesen langen chronischen Verschlüssen Filterprotektionssysteme verwendet werden sollten (102). Patienten, welche sich mit akuten Symptomen vorstellten, hatten ein höheres Risiko für eine Embolisierung, als Patienten mit subakuten oder chronischen Symptomen (102). Shrikhande et al. fanden als Prädiktoren die Atherektomie, das Vorkommen von Verschlüssen, In-Stent-Restenosen und TASC C und D-Läsionen (87). Komorbiditäten der behandelten Patienten, wie in etwa Diabetes

mellitus und fortgeschrittene Niereninsuffizienz, könnten auch von Bedeutung sein und das Risiko einer Embolisation steigern (124).

5.6 Klinische Bedeutung und Vorschläge für den rationalen Einsatz

Es ist Gegenstand der Diskussion, inwiefern Protektionssysteme einen klinischen Nutzen für die Patienten mit sich bringen. Ist die Embolisation von Debris überhaupt oder nur ab einer bestimmten Menge einem günstigen klinischen Outcome des behandelten Patienten abträglich? Eine Studie definierte Debris mit einem Durchmesser $\geq 2\text{mm}$ als klinisch relevanten Makrodebris, da Debris in dieser Größe mit hoher Wahrscheinlichkeit ein distales tibiales Gefäß verstopfen würde (81, 88).

Darüber hinaus könnten jedoch auch sehr kleine Ablagerungen, die aus dem Emboliefilter austreten ($<120\mu\text{m}$), theoretisch zu einer Beeinträchtigung des mikrovaskulären Flusses führen und eine weitere pharmakologische Behandlung erforderlich machen (81). Wasty et al. berichteten in 56% der Fälle von klinisch signifikanten distalen Embolisationen (Durchmesser $\geq 2\text{mm}$), wobei die in die Studie eingeschlossenen 59 Patienten ausschließlich mit Atherektomien behandelt wurden (105). Auch Kaid et al. kamen zu vergleichbaren Ergebnissen mit fast 50% klinisch signifikantem Debris (125).

Doch hat dieser Grenzwert wirklich auch einen klinischen Mehrwert?

Mendes et al. kam in seiner Studie zu dem Ergebnis, dass stattgefundenen Embolisationen zu keinen klinischen Folgeschäden führten (111). Im Gegensatz dazu berichtete eine andere Studie, dass distale Embolisationen die Rate an Extremitätenerhalten senke und häufiger zu Rezidiven führe, beobachtet über zwei Jahre (126). Des Weiteren waren distale Embolisationen mit längeren Eingriffszeiten, Gebrauch größerer Kontrastmengen und höheren Strahlenbelastungen verbunden (100, 111, 127, 128). Auch weitreichende Konsequenzen wie Amputationen könnten auftreten. Gefährdet erschienen vor allem Patienten mit eingeschränktem distalem Abfluss oder mit akuter kritischer Extremitätenischämie (103, 111, 118). Ochoa Char et al. fanden keinen Unterschied bezüglich der prozeduralen und gesamten Mortalitätsrate zwischen Patienten mit und ohne stattgefundener Embolisation (100). Shammass et al. definierten distale Embolisationen als „klinisch signifikant“, wenn diese weitere mechanische und/oder pharmakologische Behandlungen erforderlich machten (127). Es traten nur 2,5% klinisch signifikante distale Embolisationen auf (127). In der eigenen Arbeit wurden

die Patienten nicht weiter beobachtet im Hinblick auf Langzeitoffenheitsraten der behandelten Läsionen.

Obwohl die untere Extremität distale Embolisationen aufgrund der zahlreichen alternativen Abflussgefäße häufig ohne den Eintritt einer kritischen Durchblutungsstörung toleriert, ist dies bei Patienten mit eingeschränkter distaler Blutversorgung oft nicht der Fall (129). Bei diesen Patienten können Embolisation katastrophale Folgen haben (98, 124). Dies war beispielsweise in einer Studie von Lam et al. der Fall, wo der Verschluss eines Gefäßes bei einem Patienten mit einem Eingefäßabstroms, trotz erfolgreicher Thrombolyse, zu einer Majoramputation führte (80).

Filterprotektionssysteme werden bereits in der Karotisstentangioplastie oder auch beim katheterbasiertem Aortenklappenersatz erfolgreich eingesetzt. So haben Protektionssysteme die verfahrensabhängige Schlaganfall- und Todesrate bei Stentangioplastie der Karotisarterie auf unter 3,6% reduziert (90, 130-132). Die Verwendung eines Filterprotektionssystems führte während der Katheterintervention an aortokoronaren Bypassen zu einer relativen Reduktion unerwünschter kardialer Ereignisse von 42% (83, 133).

Aktuell existiert kein fester Algorithmus zum Einsatz von Filterprotektionssystemen bei endovaskulären Interventionen der unteren Extremität. Es wird versucht, auf Grundlage der Ergebnisse unserer Arbeit, eine mögliche klinisch relevante Vorgehensweise vorzuschlagen. Der Einsatz von Embolieprotektionssystemen wird den Ergebnissen dieser Arbeit und zahlreichen Studien zufolge, aufgrund des hohen Embolisationsrisikos bei der Rotationsthrombektomie und Atherektomie, grundsätzlich empfohlen. Auch bei femoropoplitealen Verschlüssen sollte, nach den Ergebnissen der eigenen Arbeit, nach Möglichkeit ein Filterprotektionssystem verwendet werden. Da eine Tendenz zur Makroembolisation bei Patienten mit längeren Läsionen erkennbar war, sollte der Filtereinsatz in diesen Fällen niedrigschwellig erwogen werden. Ein Grenzwert der Läsionslänge konnte in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht definiert werden. Ein weiterer wichtiger Prädiktor ist ein sichtbarer Thrombus in Kombination mit einem Diabetes mellitus.

Es kann festgehalten werden, dass distale Embolisationen während peripherer endovaskulärer Interventionen der unteren Extremität häufig sind. Klinisch bedeutsame Embolien können endovaskuläre Interventionen verlängern und das klinische Outcome beeinträchtigen. Daher erscheint der rationale Einsatz von Filterprotektionssystemen bei auf oben genannten Variablen beruhender Einschätzung eines relevanten Embolisationsrisikos bedeutsam, um die Sicherheit der endovaskulären Prozeduren zu erhöhen.

Zur besseren Veranschaulichung der erzielten Ergebnisse wurde ein Algorithmus für den rationalen Einsatz des SpiderFXTM-Filterprotektionssystems bei endovaskulären Interventionen der femoropoplitealen Arterien hinzugefügt (s. Abbildung 31).

Um den Stellenwert dieser vielversprechenden Technik besser zu etablieren, sind insbesondere für das Verfahren der PTA ± Stentimplantation randomisierte Studien mit und ohne zusätzlichen Einsatz eines Filterprotektionssystems wünschenswert.

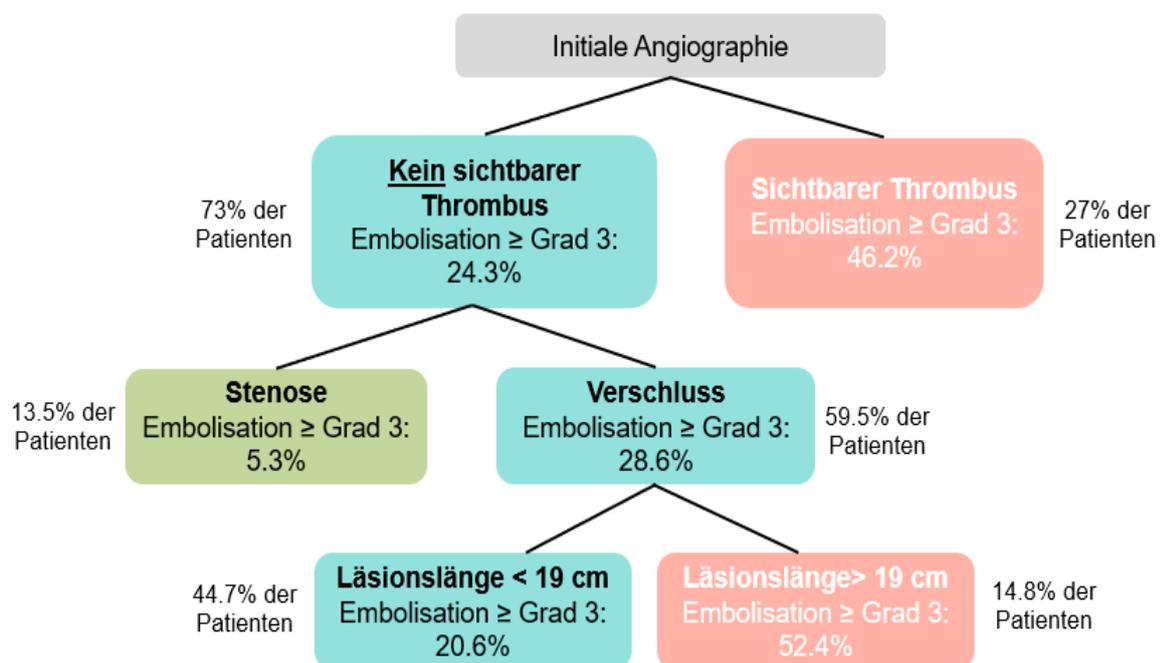


Abbildung 31: Vorgeschlagener Algorithmus für den rationalen Einsatz des SpiderFXTM-Filterprotektionssystems bei endovaskulären Interventionen der femoropoplitealen Arterien

5.7 Limitationen der Arbeit

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Analyse mit den damit verbundenen typischen Limitationen. Aufgrund der nachträglichen Aufarbeitung der Daten resultierte bei einigen Patienten eine limitierte Datenqualität, die eine Aufnahme dieser Patienten in die Studie verhinderte (keine Analyse konsekutiver Patienten). Aufgrund der retrospektiven Analyse war es nicht möglich, die Filter nach der Bergung visuell zu begutachten oder eine histologische Aufarbeitung des Embolisats vorzunehmen. Die verwendete Klassifikation des Schweregrads der Embolisation beruhte hingegen auf der visuell semiquantitativen Analyse der Angiographiesequenzen. Durch diese Schweregradeinteilung des Embolisats im Filter (siehe Tabelle 11) konnte ein standardisiertes Vorgehen gewährleistet werden. Eine weitere Einschränkung, die sich ergab, war der gewählte Endpunkt „Makroembolie“ (\geq Grad 3 im Filter). Da es sich bei diesem Parameter um einen Surrogat-Marker handelt, kann der klinischen Nutzen im weiteren Krankheitsverlauf des Patienten nicht abschließend beurteilt werden. Es bleibt unklar, inwiefern diese stattgefundenene Embolisation klinische Konsequenzen, wie in etwa eine Durchblutungsverschlechterung, mit sich gezogen hätte. Zudem existierte keine Kontrollgruppe ohne Filtereinsatz zum Vergleich. Zuletzt ist noch zu erwähnen, dass in dieser Studie nur SpiderFXTM -Filterprotektionssysteme verwendet wurden, sodass die Ergebnisse nicht auf andere Protektionssysteme übertragen werden können.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 381, im Zeitraum von 2008 bis 2016 endovaskulär im Bereich der femoropoplitealen Arterien unter Einsatz des Spider-FXTM-Filterprotektionssystems behandelten Patienten, analysiert.

Eingeschlossen in die Studie wurden 244 symptomatische Patienten im Stadium I/2 bis III/6 nach Rutherford mit einem akuten, subakuten oder chronischen Beschwerdeverlauf, welche eine Katheterintervention mit PTA ± Stentimplantation, Atherektomie ± PTA ± Stentimplantation, oder eine Rotationsthrombektomie ± PTA ± Stentimplantation im Bereich der femoropoplitealen Arterien erhalten hatten. Diese Patienten wurden sowohl prä- als auch postinterventionell klinisch und hämodynamisch evaluiert und periprozedurale Bilddaten wurden erhoben. Klinisch erfasst wurden neben demographischen Parametern ebenso kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und die medikamentöse Therapie. Weiterhin wurden das PAVK-Stadium präinterventionell sowie die klinische Symptompräsentation und -dauer ermittelt. Zur Bewertung der hämodynamischen Situation wurde der ABI gemessen und eine segmentale Oszillographie durchgeführt. Zusätzlich wurden anhand von erhobenen DSA-Serien prozedurspezifische Daten, wie etwa die Charakterisierung der Durchblutungsstörung und die Art des Eingriffs erhoben. Ermittelt wurden zudem die Läsionslänge, das Ausmaß der Kalzifikation, der distale Abstrom, der Gefäßdurchmesser distal der Läsion und das Vorhandensein eines sichtbaren Thrombus. Schließlich wurde die periprozedurale Embolisation im Filter anhand einer Gradeinteilung in Schweregrade ausgewertet.

In die Auswertung integriert wurden letztendlich 244 Patienten (53,9% Männer, mittleres Alter 71,4 ± 10,9 Jahre) mit komplettem Datensatz. Die Patienten erhielten eine PTA ± Stentimplantation (n = 141); Atherektomie ± PTA ± Stentimplantation (n = 61) oder Rotationsthrombektomie ± PTA ± Stentimplantation (n = 42). Knapp über 60% der Patienten litten unter einer Claudicatio-Symptomatik, während knapp unter 40% im Stadium der kritischen Extremitätenischämie behandelt wurden. Etwa 73% der behandelten Läsionen waren Verschlüsse. Jeder zweite Patient bekam einen Stent eingesetzt. Die durchschnittliche Läsionslänge lag bei 13,2 ± 12,9 cm, in 23,8% der Fälle war angiographisch ein Thrombus sichtbar.

Im Durchschnitt fand sich bei 37,3% aller Patienten eine nachweisbare Makroembolie (Embolisation von ≥ Grad 3 im Filter). Jeder dritte Patient der PTA/Stent- und auch der Atherektomie-Gruppe wies eine Makroembolie (≥ Grad 3 im Filter) auf. In der Rotationsthrombektomie-Gruppe war dies sogar bei fast jedem zweiten Patienten der Fall.

Aufgrund des solchermaßen hohen Risikos einer Makroembolie (47,7%) sollte der Einsatz von Protektionssystemen bei Rotationsthrombektomien standardmäßig erfolgen.

Distale Embolisationen trotz Filtereinsatz wurden in 4,1% der Fälle gesehen (PTA ± Stentimplantation 4,9%, Atherektomie 1,6%, Rotationsthrombektomie 4,8%). Somit besteht ein Restrisiko für periphere Embolisationen trotz Einsatz eines Filterprotektionssystems.

Beim Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Makroembolie im Filter fiel auf, dass Patienten mit einer Makroembolie signifikant längere Läsionslängen hatten ($15,5 \pm 13$ cm vs. $11,3 \pm 11,6$ cm). Zudem waren die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren insgesamt prozentual stärker ausgeprägt. Bei radiologisch nachweisbarer Makroembolie waren in etwa 30% der Fälle Thromben sichtbar. Die Embolisationsrate trotz Filterprotektion war signifikant höher bei Patienten mit einer Makroembolie im Filter im Vergleich zu denen ohne Makroembolie (8,7 % vs. 1,5%, $p = 0.02$).

Mittels logistischer Regressionsanalysen wurden Prädiktoren für eine Makroembolisation (Ergebnis Filter \geq Grad 3) identifiziert. Im finalen Modell erhöhten folgende Parameter die Wahrscheinlichkeit für eine Embolisation: „sichtbarer Thrombus und Diabetes mellitus“, „Atherektomie“, „Verschlüsse“ und „Läsionslänge ≥ 19 cm“.

Somit zeigte diese retrospektive Studie, dass Makroembolisationen häufig während endovaskulären Interventionen auftreten und identifizierte zudem unabhängige Prädiktoren für eine solche Makroembolie. Basierend auf dieser Analyse wurde ein Entscheidungsbaum etabliert, anhand dessen der rationale Einsatz von Filterprotektionssystemen bei Kathetereingriffen an den Beinarterien vorgenommen werden kann. Möglicherweise müssen Filterprotektionssysteme nicht standardmäßig bei allen endovaskulären Interventionen an der unteren Extremität eingesetzt werden. Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag dazu, Patienten zu identifizieren, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer distalen Embolieprotektion mit einem Filterprotektionssystem profitieren würden.

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---------|--|
| A./Aa. | Arteria/Arteriae |
| ABI | Ankle-brachial-Index |
| ADP | Adenosindiphosphat |
| ADP | Arterie dorsalis pedis |
| ASS | Acetylsalicylsäure |
| ATP | Arteria tibialis posterior |
| BMS | bare metal stent, |
| ca. | circa |
| CAVK | zerebrale arterielle Verschlusskrankheit |
| CLI | Kritische Extremitätenischämie |
| cm | Zentimeter |
| CTA | Computertomographische Angiographie |
| CW | Continuous -wave-Doppler |
| DCB | Drug-coated-balloon |
| DES | Drug-eluting Stent |
| DGA | Deutsche Gesellschaft für Angiologie |
| dl | Deziliter |
| Dr. | Doctor |
| DSA | Digitale Subtraktionsangiographie |
| et al. | et alii |
| FKDS | Farbkodierte Duplexsonographie |
| g | Gramm |
| ggf. | gegebenenfalls |
| HMG-CoA | 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A |
| IFU | Instructions to use |

| | |
|-------|---|
| KHK | Koronare Herzerkrankung |
| LDL | Low-density Lipoprotein |
| LMU | Ludwig-Maximilians-Universität |
| m | Meter |
| min | Minuten |
| mind. | mindestens |
| mm | Millimeter |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| MRA | Magnetresonanz-Angiographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MW | Mittelwert |
| n | Anzahl |
| OP | Operation |
| PACS | Picture Archiving and Communication System |
| PAVK | Periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| POBA | Plain old balloon angioplasty |
| PTA | Perkutane transluminale Angioplastie |
| SA | Standardabweichung |
| SFA | A.femoralis superficialis |
| TAH | Thrombozytenaggregationshemmer |
| TASC | Trans Atlantic Intersociety Consensus Working Group |
| TEA | Thrombendarteriektomie |
| tPA | Tissue Plasminogen Activator |
| vs. | versus |
| z.B. | zum Beispiel |
| µm | Mikrometer |

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Lawall DH, Huppert PDP, Rümenap PDG. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: AWMF 065/003. 30.09.2015. Abruf 16.11.2017; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-0031_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf
2. Walker CM, Bunch FT, Cavros NG, Dippel EJ. Multidisciplinary approach to the diagnosis and management of patients with peripheral arterial disease. *Clinical interventions in aging*. 2015;10:1147-53.
3. Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H. [Update PAVK: Epidemiology, comorbidity and prognosis of peripheral arterial obstructive disease]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2015;140(24):1798-802.
4. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):95-105.
5. Krause D, Burghaus I, Thiem U, Trampisch US, Trampisch M, Klaassen-Mielke R, et al. The risk of peripheral artery disease in older adults - seven-year results of the getABI study. *VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 2016;45(5):403-10.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*. 2007;45 Suppl S:S5-67.
7. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113(11):e463-654.
8. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *Jama*. 2006;295(2):180-9.
9. Novo S. Classification, epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral arterial disease. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2002;4 Suppl 2:S1-6.
10. Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women ≥ 62 years of age. *The American journal of cardiology*. 1994;74(1):64-5.
11. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996;94(11):3026-49.
12. Meru AV, Mittra S, Thyagarajan B, Chugh A. Intermittent claudication: an overview. *Atherosclerosis*. 2006;187(2):221-37.
13. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *The New England journal of medicine*. 1992;326(6):381-6.

14. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation*. 2011;124(1):17-23.
15. Blecha MJ. Critical limb ischemia. *The Surgical clinics of North America*. 2013;93(4):789-812, viii.
16. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronck A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vascular medicine (London, England)*. 1997;2(3):221-6.
17. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2004;40(6):1158-65.
18. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes--a review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(1):4-14.
19. Cissarek T, Kröger K, Santosa F, Zeller T. *Gefäßmedizin: Therapie und Praxis: ABW Wissenschaftsverlag; 2009.S.152.*
20. Mathes P, Thiery J. [The role of lipid metabolism in the prevention of coronary heart disease]. *Zeitschrift für Kardiologie*. 2005;94 Suppl 3:iii/43-55.
21. Herold G. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2015.S.802-806.*
22. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *International journal of epidemiology*. 1991;20(2):384-92.
23. Lepantalo M, Matzke S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischaemia. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1996;11(2):153-7.
24. Wolfe JH, Wyatt MG. Critical and subcritical ischaemia. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1997;13(6):578-82.
25. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2006;44(3):531-6.
26. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29(4):492-8.
27. Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *European heart journal*. 2006;27(14):1743-9.
28. Rose SC. Noninvasive vascular laboratory for evaluation of peripheral arterial occlusive disease: Part II--clinical applications: chronic, usually atherosclerotic, lower extremity ischemia. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2000;11(10):1257-75.
29. Diehm C, Allenberg J-R, Haberl R, Darius H, Mahn M, Tepohl G, et al. High all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease in primary care: five-year results of the getabi study. *Am Heart Assoc*; 2007.
30. Brooks B, Dean R, Patel S, Wu B, Molyneaux L, Yue DK. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2001;18(7):528-32.

31. Layden J, Michaels J, Bermingham S, Higgins B. Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e4947.
32. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007;334(7606):1257.
33. Esur Guidelines on Contrast Agents, European Society of Urogenital Radiology. Abgerufen 03.03.2019; Available from: http://www.esur-cm.org/index.php/de/a-allgemeine-unerw%C3%BCnschte-wirkungen#a_3_2.
34. Heijnenbroek-Kal MH, Kock MC, Hunink MG. Lower extremity arterial disease: multidetector CT angiography meta-analysis. *Radiology*. 2007;245(2):433-9.
35. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344.
36. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281-357.
37. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *International journal of behavioral medicine*. 2012;19(4):403-88.
38. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2013;34(39):3035-87.
39. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e669S-e90S.
40. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Vascular medicine (London, England)*. 1998;3(3):257-60.
41. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, Held P, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *The New England journal of medicine*. 2017;376(1):32-40.
42. Soejima H, Morimoto T, Saito Y, Ogawa H. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease or diabetes mellitus. Analyses from the JPAD, POPADAD and AAA trials. *Thrombosis and haemostasis*. 2010;104(6):1085-8.
43. Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(7):Cd000990.
44. Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, Cohen DJ, Reynolds MR, et al. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac

- peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study. *Circulation*. 2012;125(1):130-9.
45. Shishehbor MH, Jaff MR. Percutaneous Therapies for Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2016;134(24):2008-27.
 46. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, Wever JJ, Teijink JA, Hoffmann WH, et al. Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(18):1936-44.
 47. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9501):1925-34.
 48. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1):Cd006544.
 49. Olin JW, White CJ, Armstrong EJ, Kadian-Dodov D, Hiatt WR. Peripheral Artery Disease: Evolving Role of Exercise, Medical Therapy, and Endovascular Options. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(11):1338-57.
 50. Chavan A. *Vaskuläre Interventionen*. Oldenburg: Thieme; 2016.S.132.
 51. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, Razavi M, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2015;22(5):663-77.
 52. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011;32(22):2851-906.
 53. Rabellino M, Zander T, Baldi S, Garcia Nielsen L, Aragon-Sanchez FJ, Zerolo I, et al. Clinical follow-up in endovascular treatment for TASC C-D lesions in femoro-popliteal segment. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2009;73(5):701-5.
 54. Zeller T, Tepe G. Treatment of acute limb ischemia with focus on endovascular techniques. *VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 2009;38(2):123-33.
 55. Dotter CT, Judkins MP. TRANSLUMINAL TREATMENT OF ARTERIOSCLEROTIC OBSTRUCTION. DESCRIPTION OF A NEW TECHNIC AND A PRELIMINARY REPORT OF ITS APPLICATION. *Circulation*. 1964;30:654-70.
 56. Klein AJ, Pinto DS, Gray BH, Jaff MR, White CJ, Drachman DE. SCAI expert consensus statement for femoral-popliteal arterial intervention appropriate use. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2014;84(4):529-38.
 57. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W, et al. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *The New England journal of medicine*. 2006;354(18):1879-88.
 58. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M, et al. Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries of patients with claudication: three-year follow-up from the RESILIENT randomized trial. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2012;19(1):1-9.
 59. Krankenberg H, Schluter M, Steinkamp HJ, Burgelin K, Scheinert D, Schulte KL, et al. Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial

- femoral artery lesions up to 10 cm in length: the femoral artery stenting trial (FAST). *Circulation*. 2007;116(3):285-92.
60. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, et al. Sustained safety and effectiveness of paclitaxel-eluting stents for femoropopliteal lesions: 2-year follow-up from the Zilver PTX randomized and single-arm clinical studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(24):2417-27.
61. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, 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(15):1472-83; discussion 83.
62. Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, Brechtel K, Claussen CD, Scheller B, et al. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(1 Pt A):102-8.
63. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, Rocha-Singh K, Mena-Hurtado C, Metzger DC, et al. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *The New England journal of medicine*. 2015;373(2):145-53.
64. Micari A, Nerla R, Vadala G, Castriota F, Grattoni C, Liso A, et al. 2-Year Results of Paclitaxel-Coated Balloons for Long Femoropopliteal Artery Disease: Evidence From the SFA-Long Study. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10(7):728-34.
65. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, et al. Heparin-bonded covered stents versus bare-metal stents for complex femoropopliteal artery lesions: the randomized VIASTAR trial (Viabahn endoprosthesis with PROPATEN bioactive surface [VIA] versus bare nitinol stent in the treatment of long lesions in superficial femoral artery occlusive disease). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(15):1320-7.
66. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Mueller-Huelsbeck S, et al. Sustained benefit at 2 years for covered stents versus bare-metal stents in long SFA lesions: the VIASTAR trial. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2015;38(1):25-32.
67. McKinsey JF, Zeller T, Rocha-Singh KJ, Jaff MR, Garcia LA. Lower extremity revascularization using directional atherectomy: 12-month prospective results of the DEFINITIVE LE study. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7(8):923-33.
68. Zeller T, Rastan A, Sixt S, Schwarzwald U, Schwarz T, Frank U, et al. Long-term results after directional atherectomy of femoro-popliteal lesions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(8):1573-8.
69. Cleveland TJ, Cumberland DC, Gaines PA. Percutaneous aspiration thromboembolectomy to manage the embolic complications of angioplasty and as an adjunct to thrombolysis. *Clinical radiology*. 1994;49(8):549-52.
70. Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion--a consensus document. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2003;14(9 Pt 2):S337-49.
71. Berridge DC, Gregson RH, Hopkinson BR, Makin GS. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. *The British journal of surgery*. 1991;78(8):988-95.
72. Berridge DC, Kessel DO, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(6):Cd002784.
73. Rajan DK, Patel NH, Valji K, Cardella JF, Bakal C, Brown D, et al. Quality improvement guidelines for percutaneous management of acute limb ischemia. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2005;16(5):585-95.

74. Wissgott C, Kamusella P, Richter A, Klein-Wiegel P, Steinkamp HJ. [Mechanical rotational thrombectomy for treatment thrombolysis in acute and subacute occlusion of femoropopliteal arteries: retrospective analysis of the results from 1999 to 2005]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2008;180(4):325-31.
75. Heller S, Lubanda JC, Varejka P, Chochola M, Prochazka P, Rucka D, et al. Percutaneous Mechanical Thrombectomy Using Rotarex(R) S Device in Acute Limb Ischemia in Infringuinal Occlusions. *BioMed research international*. 2017;2017:2362769.
76. Wissgott C, Kamusella P, Andresen R. Percutaneous mechanical thrombectomy: advantages and limitations. *The Journal of cardiovascular surgery*. 2011;52(4):477-84.
77. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*. 2000;101(5):570-80.
78. Kastrup A, Nagele T, Groschel K, Schmidt F, Vogler E, Schulz J, et al. Incidence of new brain lesions after carotid stenting with and without cerebral protection. *Stroke*. 2006;37(9):2312-6.
79. Konig CW, Pusich B, Tepe G, Wendel HP, Hahn U, Schneider W, et al. Frequent embolization in peripheral angioplasty: detection with an embolism protection device (AngioGuard) and electron microscopy. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2003;26(4):334-9.
80. Lam RC, Shah S, Faries PL, McKinsey JF, Kent KC, Morrissey NJ. Incidence and clinical significance of distal embolization during percutaneous interventions involving the superficial femoral artery. *Journal of vascular surgery*. 2007;46(6):1155-9.
81. Shammass NW, Dippel EJ, Coiner D, Shammass GA, Jerin M, Kumar A. Preventing lower extremity distal embolization using embolic filter protection: results of the PROTECT registry. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2008;15(3):270-6.
82. Casserly IP, Abou-Chebl A, Fathi RB, Lee DS, Saw J, Exaire JE, et al. Slow-flow phenomenon during carotid artery intervention with embolic protection devices: predictors and clinical outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(8):1466-72.
83. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, et al. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation*. 2002;105(11):1285-90.
84. van Gaal WJ, Choudhury RP, Porto I, Channon K, Banning A, Dzavik V, et al. Prediction of distal embolization during percutaneous coronary intervention in saphenous vein grafts. *The American journal of cardiology*. 2007;99(5):603-6.
85. Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB. Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices: a systematic review of the literature. *Stroke*. 2003;34(3):813-9.
86. Allie DE. To PROTECT or not to PROTECT? In lower extremity angioplasty procedures, "Why Not?" is the question! *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2008;15(3):277-82.
87. Shrikhande GV, Khan SZ, Hussain HG, Dayal R, McKinsey JF, Morrissey N. Lesion types and device characteristics that predict distal embolization during percutaneous lower extremity interventions. *Journal of vascular surgery*. 2011;53(2):347-52.
88. Shammass NW, Coiner D, Shammass GA, Christensen L, Dippel EJ, Jerin M. Distal embolic event protection using excimer laser ablation in peripheral vascular interventions: results of the DEEP EMBOLI registry. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2009;16(2):197-202.
89. Bates MC, Campbell JE. Pitfalls of embolic protection. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2011;14(2):101-7.

90. Theron JG, Payelle GG, Coskun O, Huet HF, Guimaraens L. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology*. 1996;201(3):627-36.
91. Radvany MG, Wholey M. Expanding use of embolic protection devices. *Seminars in interventional radiology*. 2008;25(1):27-36.
92. Siewiorek GM, Wholey MH, Finol EA. A comparative analysis of bench-top performance assessment of distal protection filters in transient flow conditions. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2012;19(2):249-60.
93. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909.
94. Kröger K, Gröchening E. *Nicht invasive Diagnostik angiologischer Krankheitsbilder*. 3.Auflage ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft; 2017.
95. Diehm N, Pattynama PM, Jaff MR, Cremonesi A, Becker GJ, Hopkins LN, et al. Clinical endpoints in peripheral endovascular revascularization trials: a case for standardized definitions. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2008;36(4):409-19.
96. Muller-Hulsbeck S, Humme TH, Philipp Schafer J, Charalambous N, Paulsen F, Heller M, et al. Final results of the protected superficial femoral artery trial using the FilterWire EZ system. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2010;33(6):1120-7.
97. Piazza M, Squizzato F, Chincarini C, Fedrigo M, Castellani C, Angelini A, et al. Quantitative analysis and predictors of embolic filter debris load during carotid artery stenting in asymptomatic patients. *Journal of vascular surgery*. 2018;68(1):109-17.
98. Siablis D, Karnabatidis D, Katsanos K, Ravazoula P, Kraniotis P, Kagadis GC. Outflow protection filters during percutaneous recanalization of lower extremities' arterial occlusions: a pilot study. *European journal of radiology*. 2005;55(2):243-9.
99. Muller-Hulsbeck S, Schafer PJ, Humme TH, Charalambous N, Elhott H, Heller M, et al. Embolic protection devices for peripheral application: wasteful or useful? *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2009;16 Suppl 1:1163-9.
100. Ochoa Chara CI, Shebl F, Sumpio B, Dardik A, Indes J, Sarac T. Distal embolization during lower extremity endovascular interventions. *Journal of vascular surgery*. 2017;66(1):143-50.
101. Spiliopoulos S, Katsanos K, Fragkos G, Karnabatidis D, Siablis D. Treatment of infrainguinal thromboembolic complications during peripheral endovascular procedures with AngioJet rheolytic thrombectomy, intraoperative thrombolysis, and selective stenting. *Journal of vascular surgery*. 2012;56(5):1308-16.
102. Shammass NW, Shammass GA, Dippel EJ, Jerin M, Shammass WJ. Predictors of distal embolization in peripheral percutaneous interventions: a report from a large peripheral vascular registry. *The Journal of invasive cardiology*. 2009;21(12):628-31.
103. Wholey MH, Maynar MA, Wholey MH, Pulido-Duque JM, Reyes R, Jarmolowski CR, et al. Comparison of thrombolytic therapy of lower-extremity acute, subacute, and chronic arterial occlusions. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1998;44(2):159-69.
104. Krishnan P, Tarricone A, Purushothaman KR, Purushothaman M, Vasquez M, Kovacic J, et al. An Algorithm for the Use of Embolic Protection During Atherectomy for Femoral Popliteal Lesions. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10(4):403-10.
105. Wasty N, Khakwani MZ, Kotev S, Boiangiu C, Hasan O, Anna M, et al. Ubiquitous Nature of Distal Athero/Thromboembolic Events during Lower Extremity Atherectomy Procedures Involving the Superficial Femoral Artery. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*. 2016;25(4):252-7.

106. Shammass NW, Pucillo A, Jenkins JS, Garcia LA, Davis T, Aronow HD, et al. WIRION Embolic Protection System in Lower Extremity Arterial Interventions: Results of the Pivotal WISE LE Trial. *JACC Cardiovascular interventions*. 2018;11(19):1995-2003.
107. Roberts D, Niazi K, Miller W, Krishnan P, Gammon R, Schreiber T, et al. Effective endovascular treatment of calcified femoropopliteal disease with directional atherectomy and distal embolic protection: final results of the DEFINITIVE Ca(+)(+) trial. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2014;84(2):236-44.
108. Karnabatidis D, Katsanos K, Kagadis GC, Ravazoula P, Diamantopoulos A, Nikiforidis GC, et al. Distal embolism during percutaneous revascularization of infra-aortic arterial occlusive disease: an underestimated phenomenon. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2006;13(3):269-80.
109. Spiliopoulos S, Theodosiadou V, Koukounas V, Katsanos K, Diamantopoulos A, Kitrou P, et al. Distal macro- and microembolization during subintimal recanalization of femoropopliteal chronic total occlusions. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2014;21(4):474-81.
110. Jia Z, Zhao J, Tian F, Wang K, Li S, Jiang G, et al. Use of Spider Filter Embolic Protection Device During Endovascular Revascularization of Acute Thromboembolic Occlusion of Superficial Femoral Artery. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2015;38(6):1444-50.
111. Mendes BC, Oderich GS, Fleming MD, Misra S, Duncan AA, Kalra M, et al. Clinical significance of embolic events in patients undergoing endovascular femoropopliteal interventions with or without embolic protection devices. *Journal of vascular surgery*. 2014;59(2):359-67.e1.
112. Banerjee A, Sarode K, Mohammad A, Brilakis ES, Banerjee S, Shammass GA, et al. Safety and Effectiveness of the Nav-6 Filter in Preventing Distal Embolization During Jetstream Atherectomy of Infrainguinal Peripheral Artery Lesions. *The Journal of invasive cardiology*. 2016;28(8):330-3.
113. Muller-Hulsbeck S, Stolzmann P, Liess C, Hedderich J, Paulsen F, Jahnke T, et al. Vessel wall damage caused by cerebral protection devices: ex vivo evaluation in porcine carotid arteries. *Radiology*. 2005;235(2):454-60.
114. Shammass NW. Embolization in lower extremity percutaneous interventions: recommendations and strategies for embolic filter protection use. *Vascular Disease Management*. 2008;5(1):22.
115. Allie DE, Ingraldi A, Patlola RR, Hebert CJ, Walker CM. Clinical insights into the use of embolic protection devices during lower extremity peripheral vascular interventions. *The Journal of invasive cardiology*. 2009;21(8):418-22.
116. Freeman HJ, Rundback JH. Embolic protection in femoropopliteal artery intervention. *Endovascular Today* October. 2006.
117. Suri R, Wholey MH, Postoak D, Hagino RT, Toursarkissian B. Distal embolic protection during femoropopliteal atherectomy. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2006;67(3):417-22.
118. Kasirajan K, Haskal ZJ, Ouriel K. The use of mechanical thrombectomy devices in the management of acute peripheral arterial occlusive disease. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2001;12(4):405-11.
119. Rickard MJ, Fisher CM, Soong CV, Hardman DT, Lane RJ, Appleberg M. Limitations of intra-arterial thrombolysis. *Cardiovascular surgery (London, England)*. 1997;5(6):634-40.

120. Freitas B, Steiner S, Bausback Y, Branzan D, Ülrich M, Bräunlich S, et al. Rotarex Mechanical Debulking in Acute and Subacute Arterial Lesions. *Angiology*. 2017;68(3):233-41.
121. Bulvas M, Sommerová Z, Vaněk I, Weiss J. Prospective Single-Arm Trial of Endovascular Mechanical Debulking as Initial Therapy in Patients With Acute and Subacute Lower Limb Ischemia: One-Year Outcomes. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2019;26(3):291-301.
122. Wholey M. The role of embolic protection in peripheral arterial atherectomy. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2011;14(2):65-74.
123. Shammass NW, Dippel EJ, Shammass G, Gayton L, Coiner D, Jerin M. Dethrombosis of the lower extremity arteries using the power-pulse spray technique in patients with recent onset thrombotic occlusions: results of the DETHROMBOSIS Registry. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2008;15(5):570-9.
124. Wholey MH, Toursarkissian B, Postoak D, Natarajan B, Joiner D. Early experience in the application of distal protection devices in treatment of peripheral vascular disease of the lower extremities. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2005;64(2):227-35.
125. Kaid KA, Gopinathapillai R, Qian F, Salvaji M, Wasty N, Cohen M. Analysis of particulate debris after superficial femoral artery atherectomy. *The Journal of invasive cardiology*. 2009;21(1):7-10.
126. Davies MG, Bismuth J, Saad WE, Naoum JJ, Mohiuddin IT, Peden EK, et al. Implications of in situ thrombosis and distal embolization during superficial femoral artery endoluminal intervention. *Annals of vascular surgery*. 2010;24(1):14-22.
127. Shammass NW, Shammass GA, Dippel EJ, Jerin M. Intraprocedural outcomes following distal lower extremity embolization in patients undergoing peripheral percutaneous interventions. *Vascular Disease Management*. 2009;6:58-61.
128. Davis T, Ramaiah V, Niazi K, Martin Gissler H, Crabtree T. Safety and effectiveness of the Phoenix Atherectomy System in lower extremity arteries: Early and midterm outcomes from the prospective multicenter EASE study. *Vascular*. 2017;25(6):563-75.
129. Siablis D. Atheroembolization and peripheral vascular interventions: the evidence is mounting. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2009;16(2):203-5.
130. Reimers B, Corvaja N, Moshiri S, Sacca S, Albiero R, Di Mario C, et al. Cerebral protection with filter devices during carotid artery stenting. *Circulation*. 2001;104(1):12-5.
131. Whitlow PL, Lylyk P, Londero H, Mendiz OA, Mathias K, Jaeger H, et al. Carotid artery stenting protected with an emboli containment system. *Stroke*. 2002;33(5):1308-14.
132. Al-Mubarak N, Colombo A, Gaines PA, Iyer SS, Corvaja N, Cleveland TJ, et al. Multicenter evaluation of carotid artery stenting with a filter protection system. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(5):841-6.
133. Popma JJ, Cox N, Hauptmann KE, Reifart N, Virmani R, Emira K, et al. Initial clinical experience with distal protection using the FilterWire in patients undergoing coronary artery and saphenous vein graft percutaneous intervention. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2002;57(2):125-34.

9. ANHANG

9. 1 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. med. U. Hoffmann, dessen wertvolle Beratung und Themenfindung mir diese Arbeit überhaupt ermöglicht hat.

Herzlich bedanken möchte ich mich weiterhin bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Marcus Treitl für die geduldige Einführung und professionelle Hilfestellung bei der Aufarbeitung der radiologischen Daten. Für die Bereitstellung von Bildmaterial bin ich ebenfalls sehr dankbar.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn PD Dr. Michael Czihal, ohne dessen herausragende Hilfe ein Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Er unterstützte mich mit seinem fachlichen Wissen bei der Aufarbeitung der Daten und der statistischen Auswertung der Ergebnisse. Auch gab er mir über die Jahre hinweg stets Rückhalt und die nötige Motivation. Bei der Verfassung der Dissertation stand er mir mit seiner jahrelangen Erfahrung tatkräftig zur Seite.

Zudem möchte ich meiner Familie und Freunden für die liebevolle Unterstützung danken. Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern Abdurrahim und Fatma Findik, meinen jüngeren Geschwistern Melike und Emre sowie meinem Ehemann Eyüp Akbulut. Sie haben mich stets motiviert und immer an mich geglaubt.

Zuletzt erwähnen möchte ich meine Zwillingschwester Merve Findik, die als Leidensgenossin und angehende Kollegin seit dem ersten Tag des Studiums immer an meiner Seite stand. Beim Verfassen der Dissertation haben wir uns gegenseitig unterstützt und angetrieben. Meiner besseren Hälfte gilt mein größter Dank.

9.2 Eidesstaatliche Erklärung

Findik-Akbulut, Zeynep

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema: **„Stellenwert des SpiderFX™ - Filterprotektionssystems bei endovaskulären Interventionen der femoropoplitealen Arterien: eine retrospektive Analyse“** selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 06.12.2020

Ort, Datum

Findik-Akbulut, Zeynep

Unterschrift Doktorandin