

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bücker, M.Sc.

Retrospektive Evaluation der Morbidität und Mortalität nach Angioplastie des peripheren Gefäßsystems mit Paclitaxel-beschichteten Ballonkathetern und Stents

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2025

vorgelegt von:

Anna Katharina Hirschmann

geb. am: 10.05.1998 in Püttlingen

Tag der Promotion: 02. Februar 2026

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alexander Maßmann

Prof. Dr. med. Bruno Scheller-Clever

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
2.1	Paclitaxel.....	4
2.1.1	Wirkweise	4
2.2	Paclitaxel-beschichtete Medizinprodukte	5
2.2.1	Paclitaxel-beschichtete Medizinprodukte zur Behandlung von Stenosen und Verschlüssen der femoropoplitealen Arterien	7
2.2.2	Paclitaxel-beschichtete Medizinprodukte zur Behandlung dysfunktionaler arteriovenöser Fisteln	9
3	Fragestellung und Zielsetzung	11
4	Material und Methoden	12
4.1	Ethikvotum	12
4.2	Patienten.....	12
4.2.1	Einschlusskriterien	12
4.2.2	Datenerhebung.....	14
4.2.3	Verwendete Medikamenten-beschichtete Medizinprodukte.....	14
4.2.4	Analyse der Patienten	15
4.2.5	Überlebenszeitanalyse	17
4.2.6	Berechnung der Dosis bei Erstintervention	19
4.2.7	Univariate Cox-Regressionsanalyse.....	20
4.3	Patientenbefragung	20
4.3.1	Auswertung der Patientenbefragung	21
4.4	Statistik	22
4.5	Literaturrecherche.....	22
5	Ergebnisse	23
5.1	Auswertung der Patientenbefragung.....	23
5.1.1	Probleme	23
5.1.2	Analyse der ersten Anschreibrunde.....	23
5.1.3	Analyse der zweiten Anschreibrunde	24
5.1.4	Gesamtanalyse des Anschreibens	26
5.2	Patienten.....	27
5.2.1	Allgemeine Patientencharakteristika des gesamten Patientenkollektives	27
5.2.2	Allgemeine Patientencharakteristika des Patientenkollektives nach Intervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt	29
5.3	Subgruppenanalyse nach Krankheitsbild.....	30
5.3.1	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	32

5.3.2	Dysfunktionale Dialyseshunts	35
5.3.3	Nierenarterienstenose	37
5.3.4	Viszerale arterielle Verschlusskrankheit	40
5.3.5	Patienten nach Lebertransplantation und -venenintervention.....	41
5.3.6	Individuelle Heilversuche	43
5.4	Überlebenszeitanalyse	45
5.4.1	Erhebung der Überlebenszeitdaten	45
5.4.2	Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektives	47
5.4.3	Gesamtüberleben des Patientenkollektives nach Intervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt	49
5.4.4	Gesamtüberleben der PAVK-Gruppe	52
5.4.5	Gesamtüberleben der Dialyseshunt-Gruppe	55
5.4.6	Gesamtüberleben der Nierenarterienstenose-Gruppe	58
5.4.7	Gesamtübersicht des Überlebens der drei veranschaulichten Gruppen	61
5.5	Dosisberechnung bei Erstintervention	62
5.5.1	Datenerhebung.....	62
5.6	Univariate Cox-Regressionsanalyse der PAVK-Gruppe	64
6	Diskussion.....	66
6.1	Vergleich der Überlebens- und Mortalitätsraten und Einflussfaktoren	67
6.2	Einschränkungen der Studie	76
6.3	Kritik an der Metaanalyse von Katsanos et al. und deren Folgen	85
7	Literaturverzeichnis.....	88
8	Abkürzungsverzeichnis.....	97
9	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	98
9.1	Tabellen	98
9.2	Abbildungen.....	99
10	Anhang.....	101
10.1	Anlage 1 - Informationsschreiben	101
10.2	Anlage 2 - Fragebogen 1.....	102
10.3	Anlage 3 - Fragebogen 2.....	104
10.4	Anlage 4 - Infoblatt zur Patientenbefragung und zum Datenschutz	106
11	Danksagung	108
12	Lebenslauf.....	109

1 Zusammenfassung

Abstrakt

Hintergrund: Eine im Jahr 2018 publizierte Metaanalyse von randomisierten, kontrollierten Studien deutete auf ein erhöhtes Langzeitsterblichkeitsrisiko nach Angioplastie der femoropoplitealen und infrapoplitealen Arterien mit Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten hin. Darüber hinaus wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der verabreichten Paclitaxel-Dosis und der Mortalität ermittelt.

Material und Methoden: Diese retrospektive Studie an einem universitären Zentrum inkludierte Patientinnen und Patienten, die sich zwischen 2005 und 2020 einer perkutanen Angioplastie mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt unterzogen. Die Patienten wurden bis März 2023 nachverfolgt. Das ermittelte Patientenkollektiv wurde anhand der zur Behandlung führenden Erkrankung in Subgruppen eingeteilt. Das langfristige Überleben bis zu fünf Jahre wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, und Risikofaktoren der Gesamtmortalität wurden durch univariate Cox-Regressionsanalyse bewertet.

Ergebnisse: Insgesamt erhielten 761 Patienten eine Angioplastie mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt während der Studienzeit. Hierbei handelte es sich um Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK), Patienten mit Dialyseshunt-Stenosen, Patienten mit Nierenarterienstenosen (NAST) inklusive nierentransplantierten Patienten, Patienten mit viszeraler arterieller Verschlusskrankheit, Patienten nach Lebertransplantation und TIPS-Anlage sowie verschiedene in einer Gruppe zusammengefasste individuelle Heilversuche. Die Kaplan-Meier-Methode zur Beurteilung des Gesamtüberlebens bestimmte für die PAVK-Subgruppe eine 1-Jahresüberlebensrate von 87,3 %, eine 2-Jahresüberlebensrate von 82,5 % und eine 5-Jahresüberlebensrate von 69,3 %. Die univariate Cox-Regressionsanalyse der PAVK-Subgruppe zeigte, dass die Paclitaxel-Dosis während der ersten Behandlung mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon kein Prädiktor der Gesamtmortalität war ($p=0,182$). Die geschätzten Überlebensraten der Patienten mit dysfunktionaler arteriovenöser Fistel lagen nach einem Jahr bei 88,9 %, nach zwei Jahren bei 82,6 % und nach fünf Jahren bei 57,5 %.

Schlussfolgerungen: Es wurde in der gesamten Kohorte und Subgruppen kein Anhalt für eine Paclitaxel-bedingte Übersterblichkeit gefunden. Die von uns ermittelten Mortalitätsraten sind mit Ergebnissen zahlreicher retrospektiver und prospektiver Studien vergleichbar.

Abstract

Purpose: A in 2018 published Meta-analysis of randomized controlled trials has suggested an increased long-term mortality risk following femoropopliteal and infrapopliteal angioplasty using paclitaxel-coated devices. In addition, a statistically significant correlation was found between the dose of paclitaxel administered and mortality. This retrospective study aimed to assess the mortality risk for patients treated with paclitaxel-coated devices.

Materials and methods: This retrospective study at a university center included patients who underwent percutaneous angioplasty with paclitaxel-coated devices between 2005 and 2020. Patient follow-up was performed until March 2023. The patient population was divided into subgroups based on the disease leading to treatment. Long-term survival up to 5 years was estimated by employing the method of Kaplan and Meier method, and risk factors for all-cause mortality were assessed in an analysis utilising the Cox proportional hazard model.

Results: Overall, 761 patients were treated with an angioplasty with paclitaxel-coated devices within the study period. Patients suffered from peripheral arterial occlusive disease (PAD), dialysis shunt stenosis, renal artery stenosis (NAST) including kidney transplant patients, visceral arterial occlusive disease, liver failure with subsequent transplant and TIPS and various special cases combined in a single subgroup. The Kaplan-Meier estimator for assessing overall survival showed a 1-year survival rate of 87.3 %, a 2-year survival rate of 82.5 % and a 5-year survival rate of 69.3 % for the PAD subgroup. Application of the Cox proportional hazard model identified the paclitaxel dose during the first treatment with a paclitaxel-coated balloon not as independent predictors of all-cause mortality ($P=0,182$). Survival rates for patients with dysfunctional arteriovenous fistula were 88.9 % after one year, 82.6 % after two years and 57.5 % after five years.

Conclusions: No evidence of paclitaxel-related excess mortality was found in the entire cohort or subgroups. In summary, the mortality rates we determined are comparable with results of numerous published retrospective and prospective studies.

2 Einleitung

Die endovaskuläre Behandlung von Gefäßstenosen und -verschlüssen hat sich über die letzten Dekaden als primäre Methode der Wahl etabliert. Hauptproblematik ist dabei die Entstehung einer Rezidivstenose im mittel- bzw. langfristigen Verlauf. Die Medikamenten-beschichtete Ballon- bzw. Stent-Angioplastie stellt hierzu eine effektive Maßnahme dar, um Restenosen im Interventionsbereich entgegenzuwirken. Diese entstehen durch Proliferation und/oder Entzündung der Gefäßwand. Zur Verhinderung dieser pathophysiologischen Vorgänge werden Wirkstoff-beschichtete Medizinprodukte seit vielen Jahren eingesetzt

Als erstes Pharmakon wurde hierzu Paclitaxel auf beschichteten Koronarstents eingesetzt (Krawisz and Secemsky, 2021). Die antiproliferative und antientzündliche Wirkung von Paclitaxel führt zu einer Verringerung der Restenose- bzw. Revaskularisationsraten der Zielläsion sowie zu einem reduzierten späten Lumenverlust. Dies wurde zuerst für die Behandlung von Koronarstenosen mit Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten („paclitaxel-coated devices“, PCDs) gegenüber unbeschichteten Medizinprodukten nachgewiesen (Scheller et al., 2012, 2008, 2006). Letztlich führten diese vielversprechenden Ergebnisse bei der Behandlung von Koronarstenosen mit PCDs zur Erweiterung des Einsatzes von PCDs zur Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) (Katsanos et al., 2014), bei der ebenfalls gute Ergebnisse erzielt werden (Anantha-Narayanan et al., 2019; Caradu et al., 2019). Neuere Studien untersuchen aktuell die Eignung Paclitaxel-beschichteter Ballons zur Behandlung von dysfunktionalen arteriovenösen Fisteln und zeigen zum Teil kontroverse Ergebnisse (Kennedy et al., 2019; Luo et al., 2022; Moreno-Sánchez et al., 2024). Dennoch werden PCBs aktuell in der klinischen Routine einer standardmäßigen Ballonangioplastie aufgrund ihrer überwiegenden Vorteile vorgezogen (Massmann et al., 2015).

Seit der Veröffentlichung einer Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien im Dezember 2018, bei der sich Hinweise auf eine erhöhte 2- und 5-Jahres Mortalität nach Angioplastie der femoropoplitealen Arterien mit PCDs ergaben, stand im Vergleich zu unbeschichteten Medizinprodukten jedoch eine mögliche Mortalitätssteigerung durch die Anwendung von PCDs bei der Behandlung der PAVK im Raum (Katsanos et al., 2018). Mögliche Ursachen und Einflussfaktoren, die zu einer Mortalitätssteigerung führen könnten, wurden in den letzten Jahren untersucht. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sollen zur Konsensfindung betreffend der Langzeitmortalität und möglicher Einflussfaktoren der Mortalität nach endovaskulären Eingriffen unter Anwendung von PCD beitragen.

2.1 Paclitaxel

Paclitaxel ist ein Taxan, das ursprünglich aus der Rinde der pazifischen Eibe, *Taxus brevifolia*, gewonnen wurde und das bisher einzige Zytostatikum, das durch ein Pflanzen-Screening-Programm gefunden wurde (Weaver, 2014).

Ein erster Nachweis der Zytotoxizität gelang bereits im Jahre 1962. Die Isolierung des genauen Wirkstoffes gelang bis zum Jahre 1967. Gemäß seiner Herkunft aus einem Eibengewächs sowie mehrerer im Molekül vorhandener Hydroxylgruppen wurde „Taxol“ als internationaler Freiname ausgewählt (Perdue JR: and Hartwell, 1969; Wall and Wani, 1995). Nach Aufklärung und Veröffentlichung der chemischen Struktur 1971 begannen klinische Studien mit Taxol im Jahre 1984 (Walsh and Goodman, 2002a; Wani et al., 1971).

Aufgrund der geringen Verfügbarkeit als Naturstoff und der hohen Produktionskosten der halbsynthetischen Herstellung übertrug das National Cancer Institut (NCI) 1991 die Rechte an diesem Medikament an das Pharmaunternehmen Bristol-Myers Squibb. Dieses ließ sich den Namen Taxol 1992 markenrechtlich schützen und führte parallel den heutigen internationalen Freinamen Paclitaxel ein (Walsh and Goodman, 2002b, 1999).

Nach einer klinischen Studie zur Therapie des fortgeschrittenen arzneimittelresistenten Ovarialkarzinoms, bei der bei 30% der behandelten Patientinnen ein Ansprechen der Tumoren nachgewiesen werden konnte (McGuire et al., 1989), wurde Taxol erstmal 1992 zur Therapie des refraktären Ovarialkarzinoms zugelassen. Weitere Indikationen folgten 1994 zur Therapie des Mammakarzinoms und 1999 zur Therapie des Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Weaver, 2014). In Deutschland erfolgte die erstmalige Zulassung zur Krebstherapie im Jahr 1993.

Aktuell ist Paclitaxel zur Therapie zahlreicher Krebsarten indiziert und kommt zum Teil sowohl off-label als auch in Kombination mit anderen Medikamenten zum Einsatz.

2.1.1 Wirkweise

Dominierende Wirkung und Wirkmechanismus von Paclitaxel sind von der eingesetzten Konzentration abhängig. Bei der hochdosierten Anwendung zur Behandlung von Tumoren bewirkt Paclitaxel als Mikrotubuli-Stabilisator ein Anhalten der Mitose bei intakt wirkender mitotischer Spindel in der Metaphase. Auslöser hierfür scheint die aufgrund des Pharmakons z. T. fehlende Verbindung zwischen den Kinetochoren der Chromatiden und dem Mikrotubuliapparat zu sein. Solche freie Kinetochoren bewirken eine Aktivierung des Cyclosoms, welches als molekularer Hauptregulator für den zeitlichen Ablauf der Mitose ein Anhalten der Zellteilung bewirkt (Weaver, 2014). Dieser prolongierte Halt der Mitose führt

schlussendlich zum Zelltod durch Apoptose (Ruan et al., 2019). Darüber hinaus können sich hohe Konzentrationen von Paclitaxel über die Bildung rigider Mikrotubuli störend auf die Proteinbiosynthese auswirken.

Niedrigere Dosen von Paclitaxel wirken dagegen unterschiedlich, aber ebenfalls wachstumshemmend. *In vitro*-Experimenten an Tumorzelllinien und kultivierten menschlichen Fibroblasten zeigten bei Verwendung niedriger Konzentrationen von Paclitaxel ein Anhalten der Zellteilung in der Interphase (G1 oder G2) und eine Aktivierung der Apoptose über p53, p21, bcl-2 und BAX (Giannakakou et al., 2001).

In Mono- und Kokulturen von humanen arteriellen Muskelzellen und/oder Endothelzellen hemmt Paclitaxel die Proliferation und Migration dosisabhängig. Hierbei wurden Zytoskelettveränderungen überwiegend im Mikrotubuli-Netzwerk gezeigt (Axel et al., 1997). Im Tierexperiment konnte diese Wirkung ebenfalls nachgewiesen werden. Im Vergleich zu einer standardmäßigen Ballonangioplastie wird die Bildung der Neointima nach lokaler Abgabe von Paclitaxel mit Hilfe eines mikroporösen Ballons gehemmt (Axel et al., 1997). Dabei sind im Tierversuch bereits kurze Expositionszeiten der Intima ausreichend zur Erzielung des gewünschten antiproliferativen Effekts (Cremers et al., 2009; Pósa et al., 2010).

2.2 Paclitaxel-beschichtete Medizinprodukte

Medikamenten-freisetzende Stents

Bei Medikament-freisetzenden Stents soll die Freisetzung des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum erfolgen, um eine Restenose zu verhindern. Erste Wirkstoffkandidaten, wie beispielsweise Heparin oder Forskolin, zeigten zwar vielversprechende Ergebnisse in Tiermodellen (Ahn et al., 1999; Lambert et al., 1994), ein nachhaltiger Fortschritt in der Atherosklerosebehandlung im Sinne der Verhinderung einer Restenose konnte allerdings nicht erzielt werden. In der klinischen Testung von Paclitaxel-beschichteten Stents zur Behandlung der von De-Novo- als auch Restenosen der koronaren Gefäße zeigten sich dagegen gegenüber unbeschichteten Stents signifikant geringere Restenoseraten (Grube et al., 2003). Als weitere Vorteile zeigten sich eine Verbesserung der primären Offenheitsrate, die Reduktion der Revaskularisation der Zielläsion sowie ein reduzierter später Lumenverlust (Dake et al., 2011a, 2011b).

Paclitaxel-beschichtete Stents werden mit einer Wirkstoffdosis von zum Beispiel 0,167-3,5 µg/mm² Stentoberfläche hergestellt ("Eluvia™ Drug-Eluting Vascular Stent System," n.d.). Für einen durchschnittlichen Stent errechnet sich eine maximale Menge von ca. 2 mg Paclitaxel-Beschichtung. Dies entspricht in etwa <1/100 einer einmaligen Paclitaxel-Applikation während einer Chemotherapie.

Medikamenten-beschichtete Ballons

Heute verfügbare Arzneimittel-beschichtete Ballonkatheter (DCB) ermöglichen mit einem einzelnen kurzen Kontakt von 30-60 Sekunden die Übertragung von ausreichend Wirkstoff in die Gefäßwand, um eine langanhaltende antiproliferative Wirkung am Ort des Eingriffs zu erzielen. Zu den drei Hauptkomponenten eines DCB zählen der Ballon selbst, die antiproliferativen Wirkstoffe wie beispielsweise Paclitaxel oder Sirolimus und ein Träger- oder /Hilfsstoff (Silikon, Polyethylen Alkohol, Zellulose-Este), der eine Übertragung des Medikaments in die Gefäßintima unterstützt (Mehrotra et al., 2017). Paclitaxel selbst ist eine hydrophobe Substanz. Diese Eigenschaft sorgt bei mechanischem Transfer für eine Bindung von Paclitaxelpartikeln an hydrophobe Bindungsstellen der arteriellen Gefäßwand. Durch Konvektion und Diffusion gelangt zudem ein weiterer kleiner Teil des Wirkstoffs in die Gefäßwand (Creel et al., 2000). Die Trägerstoffe sind in der Regel hydrophil und bewirken während des Transportes zum Zielort eine Reduktion des Paclitaxel-Mikropartikelverlustes im systemischen Kreislauf, sowie eine optimale Freisetzungskinetik bei Ballonexpansion (Mehrotra et al., 2017).

Die Wirkstoffdosierung auf Paclitaxel-beschichteten Ballons liegt in der Regel bei 2,2-3,5 µg/mm² ("ELUTAX-SV, Paclitaxel coated balloon catheter," n.d.; Medtronic, n.d.). Bei Ballonexpansion eines PCB werden feste Paclitaxel-Partikel in die Gefäßwand gepresst. Hierbei gehen circa 10 % des Wirkstoffs vor Erreichen des Zielortes verloren, circa 10 % bleiben nach Zurückziehen des Ballons auf dessen Oberfläche und ca. 60-75 % gehen ins Blut über. Insgesamt werden 5-20 % auf die Gefäßwand übertragen (Speck et al., 2016). Allerdings sind diese Zahlenangaben nicht für alle Medizinprodukte identisch. Aufgrund verlangsamer Verstoffwechselung besitzen die übertragenen Paclitaxel-Partikel eine terminale Halbwertszeit von circa 2 Monaten (Speck et al., 2016). Dabei sind die Beschichtungsformulierung und die Homogenität der Arzneimittelverteilung die wichtigsten Faktoren, welche die Übertragung des Medikaments in die Gefäßwand kontrollieren. Zudem beeinflussen die Stabilität während der Produktion, Lagerung und Handhabung der Ballonkatheter, die Freisetzungskinetik während Ballonexpansion sowie das Ausmaß des vorzeitigen Medikamentenverlustes im Körperkreislauf vor Dilatation die Effektivität der Arzneimittelabgabe auf die Gefäßintima (Creel et al., 2000; Mehrotra et al., 2017; Speck et al., 2016).

2.2.1 Paclitaxel-beschichtete Medizinprodukte zur Behandlung von Stenosen und Verschlüssen der femoropoplitealen Arterien

Atherosklerose ist bei den femoropoplitealen Arterien der unteren Extremität am häufigsten. Die Prävalenz der PAVK wird weltweit auf etwa 5,56 % geschätzt. Für Ländern mit einem hohen Einkommen wird die Häufigkeit mit 7,37 % etwas höher eingeschätzt als für Länder mit einem mittleren bis niedrigem Einkommen mit 5,09 % (Tsao et al., 2022). Zudem ist die Prävalenz der PAVK altersabhängig und steigt mit dem Lebensalter an (Criqui et al., 1985). Zu den möglichen Behandlungsoptionen zählen heutzutage Interventionen mittels DCB und DES.

Erste Ergebnisse zur Leistungsfähigkeit von Paclitaxel-beschichteten Ballons (PCB) bei der Behandlung femoropoplitealer arterieller De-Novo-Stenosen und Verschlüsse lieferte die THUNDER-Studie (Tepe et al., 2008). Zur Behandlung der Vergleichsgruppen wurde im Iodhaltigem Kontrastmittel gelöstes Paclitaxel während der Angioplastie mit einem unbeschichteten Ballon, einem mit Paclitaxel-beschichteten Standardballon oder nur ein unbeschichteter Ballon verwendet. Primärer Endpunkt war der späte Lumenverlust nach 6 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt zeigten sich nach Angioplastie mit PCBs eine signifikante Verminderung des späten Lumenverlustes sowie der Revaskularisationsraten der Läsionen. Die zusätzliche Verwendung von in Kontrastmittel gelöstem Paclitaxel erzielte keine signifikante Verbesserung des Ergebnisses bei Angioplastie mit unbeschichteten Ballons. Auch in einem 5-Jahres-Follow-up dieser Studie wurde nach Angioplastie mit PCD eine reduzierte Rate an Revaskularisationen der Zielläsion sowie der binäre Restenosen verzeichnet (Tepe et al., 2015). Letztlich belegen mehrere systematische Reviews und Metaanalysen geringere Restenose- und Reinterventionsraten nach einer Behandlung der femoropoplitealen Arterien mit DCBs gegenüber einer Behandlung mit einem UCB (Anantha-Narayanan et al., 2019; Caradu et al., 2019). Ferner wurde auch eine Reduktion klinisch veranlasster Reinterventionen über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten festgestellt (Cassese et al., 2012; Scheinert et al., 2014; Werk et al., 2012). Langzeitdaten über einen Zeitraum von 3 bzw. 5 Jahren liefern mehrere randomisierte, kontrollierte Studien (Laird et al., 2019; Schneider et al., 2018; Teichgräber et al., 2022).

Bei Interventionen an Gefäßen der unteren Extremitäten zeigten sich sowohl nach Einsatz von PCB als auch nach der Anwendung von Paclitaxel-beschichteten Stents (PES) signifikant geringere Raten an Restenosen und signifikant geringere Revaskularisationsraten als bei der Verwendung unbeschichteter Ballonkatheter und/oder bare-metal Stents. Dabei war die Restenoserate bei PES am geringsten, gefolgt von PCB. Die Revaskularisationsraten war dagegen bei PCB niedriger als bei der Verwendung von PES (Katsanos et al., 2014). Die primäre Implantation Paclitaxel-beschichteter Nitinolstents zur Behandlung femoropoplitealer

Gefäßstenosen zeigte nach einem Jahr höhere Offenheitsraten und geringere Reinterventionsraten im Vergleich zur Ballonangioplastie mit sekundärer Stentimplantation bei unzureichendem PTA-Ergebnis. Diese Ergebnisse wurden auch beim Vergleich von PES und unbeschichteten Nitinolstents bei der sekundären Stentimplantation bestätigt (Bosiers et al., 2013; Dake et al., 2011b, 2011a).

Patienten, bei denen In-Stent-Restenosen der Arteria femoralis superficialis mit PCB versorgt wurden, scheinen ebenfalls besser therapiert als mit einer herkömmlichen Intervention (Tepe et al., 2020; Zhen et al., 2022). Bei der Nachverfolgung nach sechs bzw. acht Monaten zeigten sich in Kontrollangiographien im Vergleich zur Ballonangioplastie mit unbeschichteten Ballons (UCB) signifikant reduzierte Gefäßdurchmesser nach Angioplastie mit PCB (Ott et al., 2017).

Auch bei Interventionen zur Beseitigung infrapoplitealer Gefäßstenosen ergab sich für PCBs eine signifikant niedrigere Restenoserate im Vergleich zu UCBs (Schmidt et al., 2011). Allerdings werden in der aktuellen Leitlinie isolierte Angioplastien der infrapoplitealen Arterien bei Claudicatio aufgrund des Risikos der klinischen Verschlechterung im Falle von Komplikationen sowie unzureichender Langzeitdaten nicht empfohlen. Ebenso liegen nach aktuellem Stand kaum Vergleichsstudien zur Revaskularisation von isolierten Läsionen der Arteria poplitea vor (Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA, n.d.).

Aktueller Gegenstand der Forschung ist der Vergleich von niedrig dosierten PCBs gegenüber hoch dosierten PCBs zur Behandlung der PAVK. Hierbei zeigten mehrere Studien vergleichbare funktionelle Ergebnisse betreffend der primären Offenheitsraten und der Reinterventionsraten über zwei Jahre (Mori et al., 2023; Steiner et al., 2022).

Diesen zahlreichen Studien, deren Ergebnisse für deutliche Vorteile für PAVK-Patienten bei der Versorgung mit PCB und PES sprechen, stehen Studien gegenüber, deren Ergebnisse auf eine möglicherweise nachteilige Wirkung der Verwendung von PCB und PES hinweisen. So zeigte sich in der randomisierten, kontrollierten INPACT-DEEP-Studie ein Trend höherer Majoramputationsraten nach Angioplastie mit PCB zu einem Beobachtungszeitpunkt 12 Monate nach Intervention (Zeller et al., 2014).

Im Besonderen stellte eine Metaanalyse mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien eine erhöhte Zwei- und Fünfjahres-Mortalität nach Angioplastie mit PCBs und PESs in der femoropoplitealen Strombahn fest. Zudem wurde eine signifikante Beziehung zwischen der Paclitaxel-Exposition und dem absoluten Sterberisiko registriert (Katsanos et al., 2018).

Die Veröffentlichung dieser Metaanalyse veranlasste die Zulassungsbehörden im Januar und März 2019 zur Versendung mehrerer Warnmitteilungen sowie einer Reevaluation des

klinischen Nutzens von PCD. Im Juni 2019 beriet die FDA erneut über das mögliche Sicherheitsproblem von PCDs. PCDs wurden nicht vom Markt genommen. Es wurde allerdings eine abgeänderte Sicherheitskennzeichnung eingeführt und die Empfehlung ausgesprochen, PCDs nur bei Patienten mit dem höchsten Risiko einer Reintervention nach sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile einer Anwendung, sowie einer ausführlichen Patientenaufklärung einzusetzen (Schneider et al., 2021).

Letztlich wurden zur Klärung des tatsächlichen Mortalitätsrisikos nach Angioplastie mit Paclitaxel-beschichteter Medizinprodukte bzw. zur beobachteten Dosisabhängigkeit der Mortalität zahlreiche klinisch-wissenschaftlichen Untersuchungen initiiert. So soll auch diese Untersuchung zur Evaluation der Risiken einer Behandlung der PAVK mit PCDs beitragen.

2.2.2 Paclitaxel-beschichtete Medizinprodukte zur Behandlung dysfunktionaler arteriovenöser Fisteln

Die geschätzte Prävalenz der terminalen Nierensuffizienz liegt in Deutschland bei circa 0,05 - 0,1 %. Dies entspricht etwa 50.000 - 83.000 Menschen, die dialysepflichtig oder transplantationsbedürftig sind (Weckmann et al., 2019). Insgesamt ist mit einer Zunahme an Dialysepatienten zu rechnen (Brück et al., 2016; Levey et al., 2011). Entsprechend wird auch ein Anstieg an Patienten erwartet, die unter Shunt-Komplikationen leiden. Dazu zählen Stenosen arteriovenöser Fisteln, sowie hämodialysebedingte zentralvenöse Stenosen. Diese werden durch neointimale Hyperplasie aufgrund des turbulenten Flusses durch die Anastomosestelle und durch wiederholte Kanülierung verursacht. Zur Behandlung dysfunktionaler arteriovenöser Fisteln wird oft eine minimalinvasive endovaskuläre Therapie versucht. Allerdings zeigte sich in systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, dass ungefähr 50 % Patienten nach einer standardmäßigen Angioplastie mit UCBs innerhalb von 6 Monaten eine Reintervention benötigten (Agarwal et al., 2015; Hu et al., 2018; Kennedy et al., 2019; Kitrou et al., 2016).

Aufgrund der Leistungsfähigkeit der PCD zur Therapie der KHK und PAVK wurde ihre Eignung zur Behandlung dysfunktionaler arteriovenöser Fisteln erforscht.

Mehrere Metaanalysen zur Behandlung von dysfunktionalen AV-Fisteln mit PCBs zeigen aber widersprüchliche Ergebnisse. So wurde durch eine Metaanalyse von 12 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 908 Patienten, im Vergleich zu einer Standardangioplastie, nach der Behandlung mit PCB von einer signifikant höheren Durchgängigkeit von arteriovenöser Fisteln, prothetischen arteriovenösen Transplantaten und hämodialysebedingten zentralvenösen Stenosen nach 3, 6, 12 und 24 Monaten berichtet

(Kennedy et al., 2019), während ein signifikanter Unterschied der Mortalitätsraten nach 12 Monaten nicht vorlag. Eine Metaanalyse von 14 randomisierten, kontrollierten Studien mit 1535 Patienten zeigte dagegen keinen signifikanten Unterschied bei der „target lesions primary patency rate“ (TLPP-Rate, Durchgängigkeit der Zielläsion) nach 3, 6, 9 und 12 Monaten, bei der technischen Erfolgsraten und bei der Gesamtmortalität (Luo et al., 2022).

Auch neuere Studien ergaben widersprüchlichen Ergebnisse. So bestätigt eine neuere Studie (Fujimura et al., 2024) die guten Ergebnisse, gemessen an der statistisch signifikant längeren Zeit in Monaten bis zu einer Reintervention der Stenose, wenn Paclitaxel-beschichteten Ballons zur Behandlung restenosierter, dysfunktionaler arteriovenöser Fisteln im Vergleich zu unbeschichteten Ballons verwendet werden. Andere randomisierte, kontrollierte Studien bestätigen den erfolgreichen Einsatz von Paclitaxel-beschichteten Ballons zur Behandlung dysfunktionaler arteriovenöser Fisteln (Ozdemir and Taydas, 2024; Zhao et al., 2024). Des Weiteren wird auch die Rolle Paclitaxel-beschichteten Stents zur Behandlung stenosierender arteriovenöser Fisteln weiter untersucht. Erste Ergebnisse diesbezüglich lieferte die im Jahre 2024 veröffentlichte Beobachtungsstudie „ELUDIA“, die vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich einer Reduktion wiederkehrender Stenosen zeigte (Katsanos et al., 2024).

Mehrere Studien zur Behandlung stenosierender, dysfunktionaler arteriovenöser Fisteln zeigten dagegen keine oder nur geringe Vorteile bei der Verwendung von PCDs gegenüber UCBs (Fransson et al., 2022; Maleux et al., 2023; Moreno-Sánchez et al., 2024; Trerotola et al., 2020).

Gegenwärtig überwiegen dennoch die Behandlungsvorteile für Patienten mit dysfunktionaler bzw. stenosierender arteriovenöser Fisteln durch Anwendung von PCDs (Massmann et al., 2015). Somit finden sie regelhaft in der klinischen Routine Anwendung. Allerdings werden weitere Studien zur weiteren Bewertung von PCDs bei der Behandlung von dysfunktionalen bzw. stenosierenden arteriovenösen Fisteln benötigt. Die vorgelegte retrospektive Untersuchung soll auch in dieser offenen Frage zur Klärung beitragen.

3 Fragestellung und Zielsetzung

Eine abschließende Risiko-Nutzen-Analyse zur Behandlung der PAVK bzw. arteriovenöser Fisteln durch eine Angioplastie mit PCD ist beim gegenwärtigen Stand der Forschung schwierig. Die vorliegende Arbeit sollte entsprechend Daten zur absoluten und dosisabhängigen Mortalität verschiedener, möglichst definierter und umfangreicher Patientenkollektive erheben, zu denen sich Vergleichsdaten in der wissenschaftlichen Literatur finden lassen. Hierzu wurde im gesamten Patientenkollektiv der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie recherchiert.

4 Material und Methoden

4.1 Ethikvotum

In dieser retrospektiven Studie wurden ausschließlich Daten aus der klinischen Routine verwendet. Zusätzlich wurden Daten anhand von Patienten- bzw. Angehörigenfragebögen erhoben. Für diese Untersuchung lag ein Votum der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes vor (254/19), dass diese Daten zum Zweck der Studie verwendet werden dürfen. Die Studie wurde mit Wissen der Datenschutzbeauftragte des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) gemäß der Datenschutzgrundverordnung durchgeführt.

4.2 Patienten

4.2.1 Einschlusskriterien

In die retrospektive Untersuchung wurden alle Patienten eingeschlossen, die in folgenden angegebenen Zeiträumen in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am UKS mit Medikamenten-beschichteten Medizinprodukten behandelt wurden:

- Elutax: 2005 - September 2020
- Zilver PTX: 2005 - September 2020
- Eluvia: 2018 - September 2020
- Promus: 2010 - Juni 2020

Für einzuschließende Patienten wurden zwingend folgende Daten erhoben:

Biometrische Daten

- Name, Nachname
- Geburtsdatum
- Adresse
- Geschlecht
- Todesdatum

Zur weiteren Charakterisierung wurden folgende weiteren Daten erhoben, wenn vorhanden:

Einsatz eines Medikamenten-beschichteten Medizinprodukts

- Lokalisation des Ballons (Elutax), Lokalisation der Stents (Eluvia™, Zilver PTX, Promus)
- Durchmesser und Länge
- Interventionsdatum

Nebendiagnosen/Vaskuläre Risikofaktoren (falls angegeben)

- Arterielle Hypertonie
- Adipositas
- Diabetes mellitus
- Koronare Herzerkrankung
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Herzinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- Hyperlipidämie
- Nikotinabusus

PAVK-Stadien nach Fontaine zum Zeitpunkt der ersten Intervention mit PCD

- Stadium I: Beschwerdefrei (hier sollte keine invasive Therapie erfolgen)
- Stadium II: Belastungsschmerz
 - Stadium IIa: Schmerzfreie Gehstrecke > 200m
 - Stadium IIb: Schmerzfreie Gehstrecke < 200m
- Stadium III: Ruheschmerz
- Stadium IV: Trophische Störungen bis hin zur Amputation

Amputationen bei PAVK-Patienten

- Major-/ Minor-Amputation
- Zeitpunkt der Amputation

Transplantationen

- In der Subgruppe NAST und Dialyseshunt: Erhebung der Nierentransplantationen
- In der Subgruppe der Leberinterventionen: Erhebung der Lebertransplantationen

4.2.2 Datenerhebung

Diese Daten wurden aus der klinikinternen Datenbank der Betriebssoftware „SAP“ mit Hilfe einer Volltextrecherche nach den Stichwörtern „Elutax“, „Eluvia“, „Promus“ und „Zilver PTX“ entnommen.

Bei der Volltextrecherche im „SAP“ wurden Suchzeitraum, Suchobjekt und Suchordner vordefiniert. Anhand dieser Vorgaben und der Suche nach den Objekten „Elutax“, „Eluvia“, „Promus“ und „Zilver PTX“ wurde eine Ausgabe aller relevanten radiologischen Befunde in Listenform erzeugt.

Aus den korrespondierenden Patientenakten konnten anschließend alle erfolgten radiologischen Untersuchungen sowie die genauen Kontaktdaten des Patienten ermittelt werden. Weitere Patientendaten wurden aus archivierten bildgebenden Diagnostiken, codierten Diagnosen, Entlassungsbriefen und radiologischen Befunden gesammelt.

Diese Daten wurden in eine Excel-Datei (Microsoft Office Excel 2022) übertragen.

4.2.3 Verwendete Medikamenten-beschichtete Medizinprodukte

In den Tabellen 4.1 und 4.2 sind die technischen Daten der Medikamenten-beschichteten Medizinprodukte der vorliegenden Studie dargestellt.

Tabelle 4.1: Technische Daten des verwendeten Ballons in dieser Studie („ELUTAX-SV, Paclitaxel coated balloon catheter,” n.d.)

Name	Hersteller	Beschichtung
ELUTAX-SV	Aachen Resonance GmbH	2,2 µg/mm ² Paclitaxel

Tabelle 4.2: Technische Daten der verwendeten Stents in dieser Studie („Eluvia™ Drug-Eluting Vascular Stent System,” n.d.; https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/p110010c.pdf,” n.d.)

Name	Hersteller	Beschichtung	Merkmal
Eluvia™	Boston Scientific	0,167 µg/mm ² Paclitaxel	Selbstexpandierend
Zilver PTX	Cook Medical	3,0 µg/mm ² Paclitaxel	Selbstexpandierend
Promus Element™	Boston Scientific	1,0 µg/mm ² Everolimus	Ballonexpandierend

4.2.4 Analyse der Patienten

Patientencharakterisierung

Das ermittelte Patientenkollektiv setzte sich aus Patienten nach Intervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt und aus Patienten nach Stentimplantation mit einem Everolimus-beschichteten Stent zusammen. Zuerst erfolgte eine Analyse des gesamten Patientenkollektives. Zur weiteren Betrachtung wurden die Patienten nach dem vorrangig behandelten Krankheitsbild eingeteilt. Zu den Subgruppen gehörten die PAVK-, die dysfunktionale Dialyseshunt-, NAST-, Viszerale AVK-, Leberinterventions-Gruppe und die individuellen Heilversuche. Nur mit einem Everolimus-beschichteten Stent (Promus) behandelte Patienten wurde bei Subgruppenbetrachtungen nicht analysiert. Zum Teil wurden Patienten in mehrere Subgruppen aufgrund verschiedener Interventionsgründe eingeteilt.

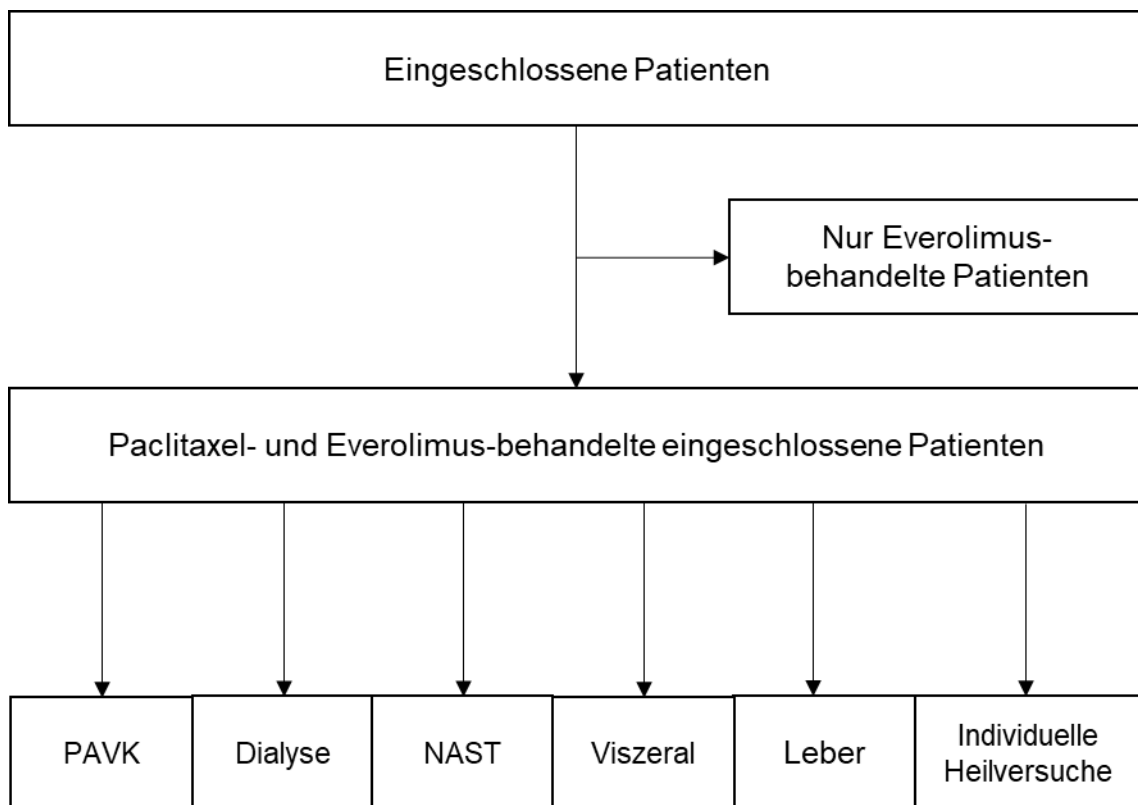


Abbildung 4.1: Subgruppeneinteilung

Bei der Analyse des gesamten Patientenkollektives sowie der Subgruppen wurden jeweils die Geschlechtsverteilung und das mittlere Alter sowie die Standardabweichung der Gesamtgruppe sowie des jeweiligen Geschlechts zum Zeitpunkt der ersten Intervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt in Jahren (Monate) bestimmt. Gehörte ein Patient zu zwei verschiedenen Subgruppen wurde das Erstinterventionsdatum bei der ersten

Behandlung mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt unabhängig des Interventionsgrund gewertet.

Prävalenzen vaskulärer Risikofaktoren sowie Komorbiditäten wurden angegeben. Die Prävalenz des Nikotinabusus wurde aus SAP-Daten der Klinik sowie im Rahmen der Patientenbefragung (4.3) ermittelt. Amputationen wurden sofern möglich bis Ende August 2020 erfasst und wurden getrennt nach Major- und Minor-Amputationen vor und nach Intervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt analysiert. Hierbei wurde immer die zuletzt erfolgte bzw. die höher wertige Amputation gewertet. Amputationsdaten wurden zur Stadieneinteilung nach Fontaine in der PAVK-Subgruppe verwendet.

Besonderheiten der PAVK-Subgruppe

In dieser Subgruppe wurden gesondert PAVK-Stadien nach Fontaine zum Zeitpunkt der Erstintervention analysiert. Lag keine Angabe des PAVK-Stadiums bei Erstintervention vor, wurde dies als „Keine Angabe“ klassifiziert. In manchen Fällen konnten nur die Angabe „Akuter Verschluss“ erfolgen. Zur Veranschaulichung der Stadienverteilung wurde sowohl ein Flussdiagramm der gesamten Patienten als auch eine Übersichtstabelle zur Darstellung der Verteilung nach Geschlecht und Verstorbenen erstellt.

Besonderheiten der Dialyse-Subgruppe

Zusätzlich wurden Nierentransplantationen erfasst. Unterschieden wurde in ein- und zweifach transplantierte Patienten.

Besonderheiten der NAST-Subgruppe

Eine Unterteilung der Patienten mit Nierenarterienstenose erfolgte in die Subgruppen „native Nierenarterienstenose“ und „Transplantatnierenarterienstenose“. Unterschieden wurden zudem ein-, zwei- und dreifach transplantierte Patienten. Zusätzlich wurde bei Patienten nach Nierentransplantation die Zeitangabe „Tage von der Transplantation bis zur Erstintervention mit einem PCD“ errechnet.

Besonderheiten der Leberinterventions-Subgruppe

Lebertransplantierte wurden zusätzlich in ein-, zwei- und dreifach transplantierte Patienten unterteilt. Als Messgröße diente die Zeitangabe „Tage von der erfolgten Transplantation bis zur Erstintervention mit einem PCD“.

Besonderheiten der Subgruppe der individuellen Heilversuche

Bei den individuellen Heilversuchen wurde allein der Interventionsgrund beschrieben.

4.2.5 Überlebenszeitanalyse

Bei ausreichender Gruppengröße wurden Kaplan-Meier-Analysen im gesamten Patientenkollektiv sowie in den Subgruppen „PAVK“, „dysfunktionale Dialyseshunt“ und „NAST“ durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Gegenüberstellung des Überlebens der Männer und Frauen. Die Beobachtung begann zum Zeitpunkt der Erstintervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt. Endpunkt war das Versterben eines Patienten. Die Codierung des Patientenstatus erfolgte in 0 und 1. Hierbei bedeutete 0 eine Zensierung und 1 den Tod des Patienten. Eine Zensierung erfolgte bei Patienten, die ab einem gewissen Zeitpunkt nicht mehr nachverfolgbar waren.

Erhebung von Enddaten und Todesdaten

Enddaten wurden aus dem klinikinternen SAP-Programm bis März 2023 sowie per Post, E-Mail, Fax oder im Rahmen eines Rückrufes der Patienten/Angehörigen im Rahmen eines Anschreibens an alle behandelten Patienten erhoben. Lag keine Rückmeldung per Post oder telefonisch vor, wurden die Patienten nach ihrer Erstintervention im klinikinternen SAP-Programm nachverfolgt. Das zuletzt im System erschiene Datum wurde als Enddatum gewählt.

Todesdaten wurden aus dem klinikinternen SAP-Programm bis März 2023 sowie per Post, E-Mail, Fax oder im Rahmen eines Rückrufes der Patienten/Angehörigen im Rahmen eines Anschreibens an alle behandelten Patienten erhoben.

Als verstorben galt ein Patient, von dem ein Todesdatum vorlag. Zurückgesendete Briefe mit Kennzeichnung „Patient ist verstorben“ wurden auch ausgewertet. Diese Patienten wurden als verstorben angenommen. Allerdings fehlte bei diesen Patienten oft das Todesdatum. Bei diesen Patienten wurde als Todesdatum das Datum einen Tag nach zu letztem Erscheinen im SAP-Programm unserer Klinik angenommen.

Zur Veranschaulichung verstorbener Patienten wurde ein Flussdiagramm erstellt. Dargestellt wurde die Anzahl der insgesamt verstorbenen Patienten sowie verstorbene Patienten der jeweiligen Subgruppen.

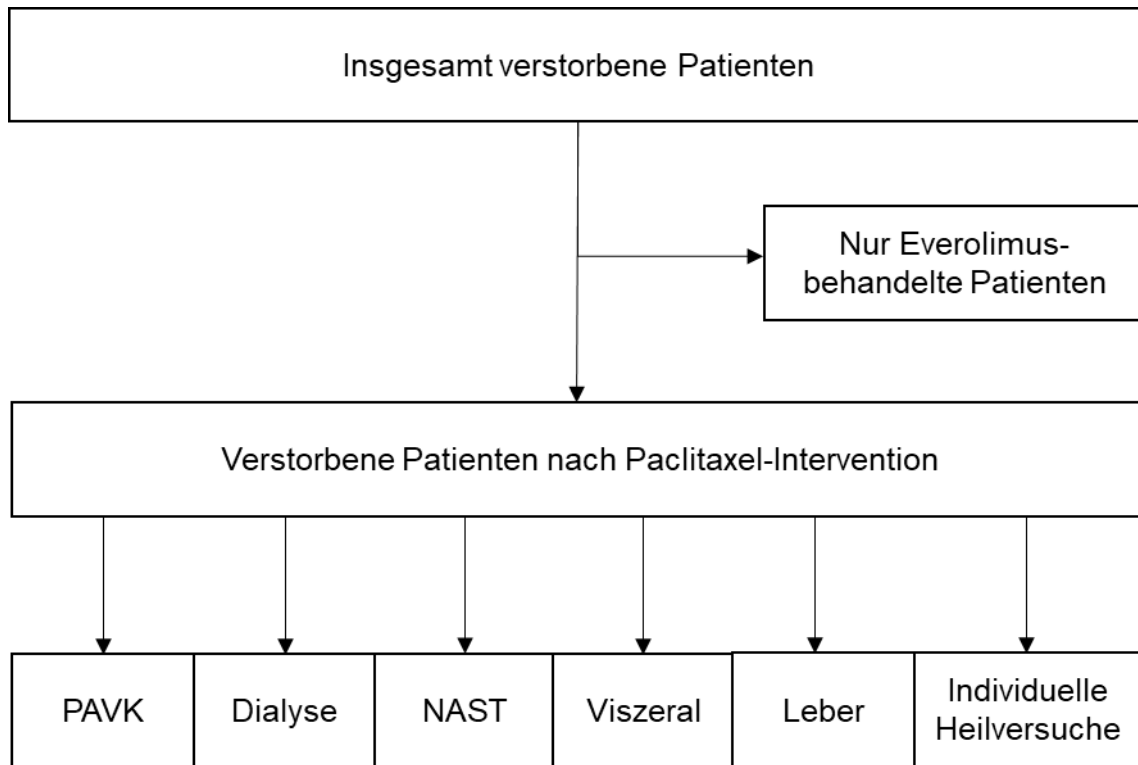


Abbildung 4.2: Unterteilung verstorbener Patienten nach Subgruppen

4.2.6 Berechnung der Dosis bei Erstintervention

Zur Berechnung der verabreichten Paclitaxel-Konzentration bei Erstintervention wurden nur Ballondilatationen des Ballons „Elutax“ gewertet. Grund hierfür war die schwierige Berechnung der Stentoberfläche zur Dosisangabe. Fehlende Daten zur Dosisberechnung wurden angegeben. Die Dosis wurde für alle Elutax-behandelten Patienten sowie in den jeweiligen Subgruppen berechnet. Zur Veranschaulichung wurde ein Flussdiagramm erstellt und die Patientenanzahl der jeweiligen Unterteilung/Subgruppe angegeben.

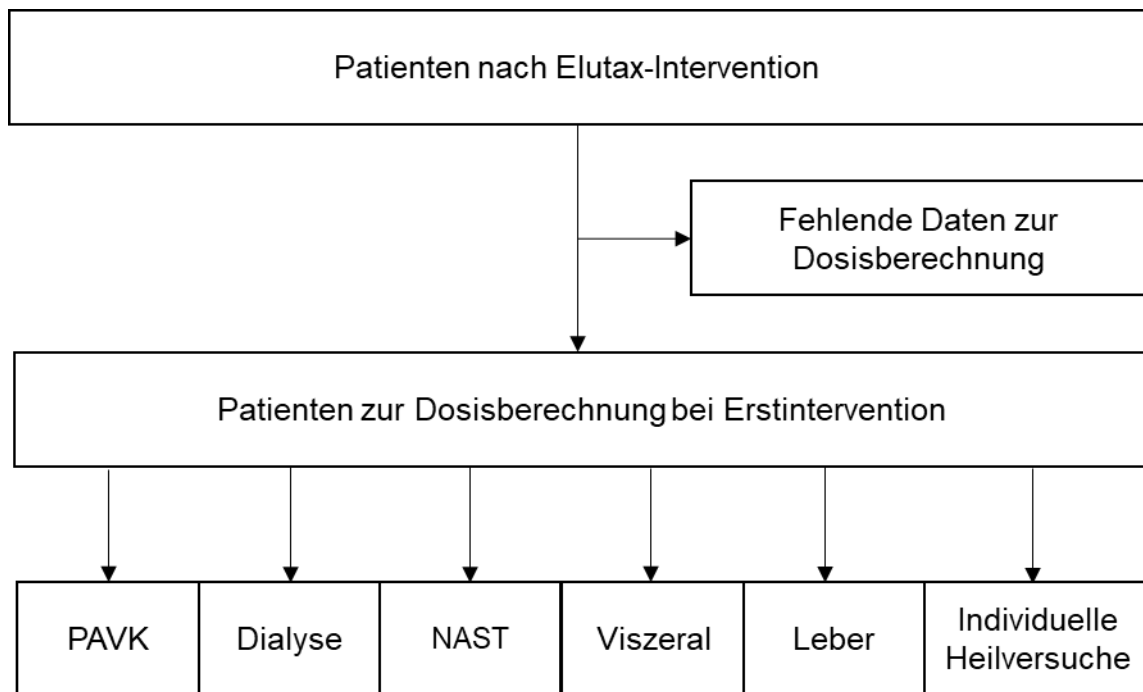


Abbildung 4.3: Patienten nach alleiniger Elutax-Intervention zur Dosisberechnung bei Erstintervention

Zur Berechnung der Ballonoberfläche $A_{\text{Manteloberfläche}}$ wurde der Ballon vereinfacht als Zylinder angenommen und seine Manteloberfläche $A_{\text{Manteloberfläche}}$ berechnet:

$$A_{\text{Manteloberfläche}} = 2 \cdot \pi \cdot r \cdot h$$

Zur Berechnung der verabreichten Paclitaxel-Dosis $D_{\text{Ballonoberfläche}}$ zum Zeitpunkt der Erstintervention erfolgte die Multiplikation der berechneten Manteloberfläche mit der Paclitaxel-Konzentration des Elutax-Ballons von $2,2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$.

$$D_{\text{Ballonoberfläche}} = A_{\text{Manteloberfläche}} \cdot 2,2 \mu\text{g}/\text{mm}^2$$

Die Gesamtdosis D_{Gesamt} ergab sich aus der Summe der Einzelkonzentrationen bei Erstintervention.

$$D_{\text{Gesamt}} = \text{Konz}_1 + \text{Konz}_2 + \text{Konz}_3 + \text{Konz}_4 + \text{Konz}_5 + \dots$$

4.2.7 Univariate Cox-Regressionsanalyse

Zur Ermittlung des Einflusses der verabreichten Paclitaxel-Dosis im Rahmen der Erstintervention auf die Überlebenszeit der Patienten wurde die univariate Cox-Regression verwendet. Diese wurde durch Sebastian Wasenberg durchgeführt.

Hierzu wurden nur Balloninterventionen mit dem Paclitaxel-beschichteten Ballon „Elutax“ zum Zeitpunkt der ersten Intervention gewertet. Darauf folgende Balloninterventionen wurden nicht gewertet. Hierbei wurden nur diejenigen Patienten gewertet, die im Suchzeitraum nur mit dem Ballon „Elutax“ therapiert wurden. Grund hierfür war die schwierige Berechnung der Stentoberfläche zur Dosisangabe.

Die Patienten wurden in gemäß ihres Interventionsgrundes in Subgruppen unterteilt. Konnte ein Patient mehreren Gruppen zugeordnet werden, wurde in jeder Gruppe die Dosis der ersten Intervention unabhängig des Interventionsgrundes gewertet. Eine mögliche dosisabhängige Mortalitätssteigerung wurde für alle nur mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon therapierten Patienten für die Subgruppen „PAVK durchgeführt.

4.3 Patientenbefragung

Um weitere Informationen vor allem zur Mortalität und weiteren Charakterisierung der endovaskulär behandelten Patienten zu erhalten, wurde eine schriftliche Patientenbefragung entworfen.

Die Befragung bestand aus einem kurzen Informationsschreiben, einem Fragebogen für Patienten oder Angehörigen, einem Infoblatt zur Patientenbefragung und zum Datenschutz sowie einem Rücksendeumschlag. Dieser wurde mit dem Aufdruck „Porto zahlt Empfänger“ bedruckt. Die verschiedenen Teile der Patientenbefragung sind unter 10.1 bis 10.4 im Anhang angefügt.

Neben der Mortalität wurden im Besonderen Daten zur Effektivität der Behandlung erhoben. Gefragt wurde dazu nach einer Veränderung der Krankheitssymptome „Blutgefäßverengung“, „Symptome der Schaufensterkrankheit“, „Nicht oder schlecht heilende Wunden“ und „Nikotinabusus“.

Im Laufe der Untersuchung wurde der Fragebogen um die Optionen „weitere Gefäßeingriffe“, „Anlage und Behandlung eines Dialyseshunt“, „Behandlung einer Nierenarterienverengung“ und „Behandlung einer Baucharterienverengung“, „aktueller Blutdruck“, „Anzahl der Blutdruckmedikamente“ und eine Patientenidentifikationsnummer ergänzt.

Das Anschreiben wurde an alle nach der Volltextrecherche ermittelten Patienten versendet. Nicht in Deutschland wohnhafte Patienten wurden nicht adressiert. Die Rückmeldequote nach dem ersten Anschreiben war gering. Aus diesem Grund wurden nochmals diejenigen Patienten kontaktiert, von denen keine Rückmeldung vorlag. Diese Patienten erhielten alle den neuen (ergänzten) Fragebogen. Verstorbene Patienten wurden nicht erneut kontaktiert in der letzten Anschreibrunde.

Möglichkeiten zur Rückmeldung waren Rücksendung des Fragebogens per Post, Fax oder E-Mail und telefonische Rückmeldung. Telefonische Rückmeldungen wurden in einer Excel-Tabelle dokumentiert.

4.3.1 Auswertung der Patientenbefragung

Die Auswertung erfolgte zunächst getrennt nach erfolgtem Anschreiben. Ermittelt wurden zwei getrennte Rücklaufquoten und eine gesamte Rücklaufquote. Analyse der Rückmeldungen erfolgten nach Art der Rückmeldung. Hierbei wurde zwischen Rücksendung des Fragebogens, Anruf und E-Mail unterschieden. Bei Rücksendung eines Fragebogens wurde zwischen einem verwertbaren und unverwertbaren Fragebogen unterschieden. Hierbei galt ein verwertbarer Fragebogen als einem Patienten zuzuordnender Fragebogen. Des Weiteren wurde die Anzahl ungeöffneter zurückgesendeter Briefe erfasst. Diese Briefe konnten aufgrund einer nicht aktuell vorliegenden Adresse des Patienten nicht durch die Post zugestellt werden. Ebenso wurden von der Post mit „Empfänger verstorben“ gekennzeichnete Briefe dokumentiert. Aufgeführt wurden alle insgesamt verwertbaren Antworten. Eine verwertbare Antwort wird als ein zuordbarer Fragebogen, eine E-Mail, ein Anruf und Todesinformationen durch die Post gewertet. Anhand dessen wurde auch die Rückmeldequote in Bezug auf die jeweilige versendete Anzahl an Briefen angegeben. Visualisiert wurden die Daten in einer Tabelle. Angaben erfolgten als absolute und relative Zahlen in Bezug auf die insgesamt versendeten Briefe in der jeweiligen Anschreibrunde und in Bezug auf das Gesamtanschreiben. Aufgrund von unzureichend ausgefüllten Fragebögen wurde auf eine genaue Auswertung des Fragebogens verzichtet. Ermittelte Komorbiditäten, die im Rahmen der Volltextrecherche nicht erfasst wurden, wurden zur Beschreibung des Patientenkollektivs genutzt.

4.4 Statistik

Auswertung und statistische Analyse erfolgten mittels Microsoft® Excel 2022. Hierzu wurden Tabellen und Diagramme erstellt. Die statistische Untersuchung erfolgte rein deskriptiv.

Ordinal skalierte Variablen werden über Häufigkeitsverteilungen beschrieben. Hierzu werden Fallzahlen und Prozentwerte angegeben. Zu Variablen mit metrischer Werteausprägung werden arithmetische Mittelwerte sowie Standardabweichung (SD) angegeben.

Kaplan-Meier-Analysen wurde mit dem Programm „XLSTAT“ für Microsoft® Excel durchgeführt. Hierbei wurden die Kaplan-Meier-Kurven bis zu dem Zeitpunkt dargestellt, an dem zuletzt circa 10 - 20 % aller Patienten am Leben waren. Die Analyse wurde nur bei ausreichender Gruppengröße durchgeführt. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests wurden Patientengruppe auf Unterschiede der Überlebenszeit beim Geschlecht hin untersucht. Darstellung dieser Kaplan-Meier-Kurven erfolgte zur besseren Unterscheidung der einzelnen Kurven über den kompletten Zeitverlauf. Soweit möglich wurden die jeweiligen 1-, 2- und 5-Jahresüberlebensraten und die kumulative Mortalität nach einem, zwei und fünf Jahren der gesamten Gruppe sowie der PAVK-, Dialyse- und NAST-Subgruppe angegeben. Ebenso erfolgte sofern möglich die Angabe der mittleren Überlebenszeit in Tagen mit Standardabweichung sowie 95%-Konfidenzintervall und des Medians.

Die Untersuchung einer möglichen dosisabhängigen Mortalitätssteigerung erfolgte mit dem Programm „SPSS“ durch eine univariate Cox-Regression. Das Niveau der statistischen Signifikanz wurde hierbei auf $p < 0,05$ festgesetzt. Diese statistische Auswertung wurde durch Sebastian Wasenberg durchgeführt.

4.5 Literaturrecherche

Zur Literaturrecherche wurde die Internetplattform „PubMed“ verwendet. Es wurde anhand der Stichworte „paclitaxel mortality“, „paclitaxel dose“, „arteriovenous fistula Paclitaxel“ gesucht.

Bevorzugt wurden Metaanalysen, randomisiert kontrollierte Studien und systematische Übersichtsarbeiten. Reviews waren zum Erlangen eines guten Überblicks über die Thematik wertvoll. Aus diesem Grund flossen ihre Inhalte zum Teil auch ein.

5 Ergebnisse

5.1 Auswertung der Patientenbefragung

5.1.1 Probleme

Es wurden zwei verschiedene Fragebögen an Patienten versendet. Zunächst wurde ein Fragebogen entworfen wurde, der speziell für PAVK-Patienten vorgesehen war. Dieser wurde im Mai 2021 an die ersten 328 Patienten in kleinen Portionen versendet. Nach Versendung der ersten Briefe gab es Rückmeldungen von Patienten, die dieser Gruppe nicht entsprachen. Der Fragebogen konnte von diesen Patienten nicht vollständig beantwortet. Infolgedessen wurde der Fragebogen erneut überarbeitet, um auch jene Patientengruppe besser erfassen zu können. Diesen erhielten 432 noch nicht adressierte Patienten.

Sechs nicht in Deutschland wohnhaften Patienten wurden nicht kontaktiert.

Aufgrund einer geringen Rücklaufquote wurden jene Patienten erneut kontaktiert, von denen noch keine Rückmeldung vorlag und die nach unserem Wissen noch nicht verstorben waren.

5.1.2 Analyse der ersten Anschreibrunde

Insgesamt 760 von 769 Patienten wurden adressiert. Davon erhielten 328 Patienten den alten und 432 Patienten den neuen Fragebogen. Sechs nicht in Deutschland wohnhafte Patienten wurden nicht kontaktiert.

121 ausgefüllte Fragebögen wurden zurückgesendet. Hierbei konnten 99 Fragebögen einem Patienten zugeordnet werden und 22 Fragebögen konnten nicht zugeordnet werden. 6 Patienten kontaktierten uns telefonisch. Per E-Mail wurde eine Rückmeldung erhalten. 15 Briefe wurden von der Post gekennzeichnet, dass der Patient verstorben sei. 150 Briefe wurden ungeöffnet zurückgeschickt, da die Patienten am ehesten verzogen waren oder die Adresse falsch war.

Insgesamt 106 Rückmeldungen per Post, E-Mail und Telefon waren verwertbar. Inclusive der verstorbenen Patienten laut Dokumentation der Post handelt es sich um 112 verwertbare Rückmeldungen.

Die Rückmeldequote verwertbarer Antworten lag somit bei 15,92 %. Die gesamte Rückmeldequote inklusive nicht verwertbarer Fragebögen betrug 18,82 %. Keine Rückmeldung lag bei 61,45 % vor, inclusive der nicht zustellbaren Briefe bei 81,19 %.

Gesamtübersicht - 1. Anschreiben		
	Anzahl	Relativ
Gesamtanzahl Briefe	760	100,00 %
Alter Fragebogen	328	43,16 %
Neuer Fragebogen	432	56,84 %
Keine Rückmeldung	467	61,45 %
Adresse falsch/verzogen	150	19,74 %
Summe verwertbarer Antworten	121	15,92 %
Verwertbare Antworten - aufgeschlüsselt		
	Anzahl	Relativ
Todesinfo durch Post	15	1,97 %
Zurückgesendete Fragebögen	121	15,92 %
Verwertbare Fragebögen	99	13,03 %
Nicht verwertbare Fragebögen	22	2,89 %
Anrufe	6	0,79 %
E-Mails	1	0,13 %
Rückmeldequoten		
	Anzahl	Relativ
Gesamte Rückmeldequote	143	18,82 %
Rückmeldequote verwertbarer Antworten	121	15,92 %

Tabelle 5.1: Analyse des ersten Anschreibens: Darstellung der genauen Unterteilung der erfolgten Rückmeldungen per Post (Fragebogen kam zurück / verwertbar/ nicht verwertbar), E-Mail, Anruf. Dabei galt eine verwertbare Antwort als ein verwertbarer (zuzuordnender) Fragebogen, ein Anruf, eine E-Mail oder eine Information durch die Post, dass der Patient verstorben ist. Des Weiteren werden hier relative und absolute Zahlen in Bezug auf die gesamte Anzahl der versendeten Briefe in der ersten Anschreibrunde visualisiert.

5.1.3 Analyse der zweiten Anschreibrunde

Insgesamt 432 Patienten wurden mit dem neuen Fragebogen erneut kontaktiert. Bereits verstorbene Patienten und nicht in Deutschland wohnhafte Patienten wurden nicht adressiert.

58 Fragebögen wurden zurückgesendet, hierbei waren alle verwertbar und somit einem Patienten zuzuordnen. 29 Patienten kontaktierten uns telefonisch. Sechs Briefe wurden von der Post gekennzeichnet, dass der Patient verstorben sei. 28 Briefe wurde ungeöffnet zurückgeschickt. Diese Patienten waren laut der Dokumentation der Post verzogen. Dreimal erfolgte eine Rückmeldung per E-Mail.

Insgesamt 87 Rückmeldungen per Post, E-Mail und Telefon waren verwertbar. Inclusive der verstorbenen Patienten laut Dokumentation der Post handelt es sich um 96 verwertbare Rückmeldungen. Die Rückmeldequote lag somit bei 22,22 %. Keine Rückmeldung lag bei 71,30 % vor, inclusive der nicht zustellbaren Briefe bei 77,78 %.

Gesamtübersicht - 2. Anschreiben		
	Anzahl	Relativ
Anzahl der Briefe	432	100,00 %
Keine Rückmeldung	308	71,30 %
Adresse falsch/verzogen	28	6,48 %
Summe verwertbarer Antworten	96	22,22 %
Antworten- aufgeschlüsselt		
	Anzahl	Relativ
Todesinfo durch Post	6	1,39 %
Zurückgesendete Fragebögen	58	13,43 %
Verwertbare Fragebögen	58	13,43 %
Nicht verwertbare Fragebögen	0	0,00 %
Anrufe	29	6,71 %
E-Mails	3	0,69 %
Rückmeldequoten		
	Anzahl	Relativ
Gesamte Rückmeldequote	96	22,22 %
Rückmeldequote verwertbarer Antworten	96	22,22 %

Tabelle 5.2: Analyse des zweiten Anschreibens: Darstellung der genauen Unterteilung der erfolgten Rückmeldungen per Post (Fragebogen kam zurück/ verwertbar/ nicht verwertbar), E-Mail, Anruf. Dabei galt eine verwertbare Antwort als ein verwertbarer (zuzuordnender) Fragebogen, ein Anruf, eine E-Mail oder eine Information durch die Post, dass der Patient verstorben ist. Des Weiteren werden hier relative und absolute Zahlen in Bezug auf die gesamte Anzahl der versendeten Briefe in der zweiten Anschreibrunde visualisiert.

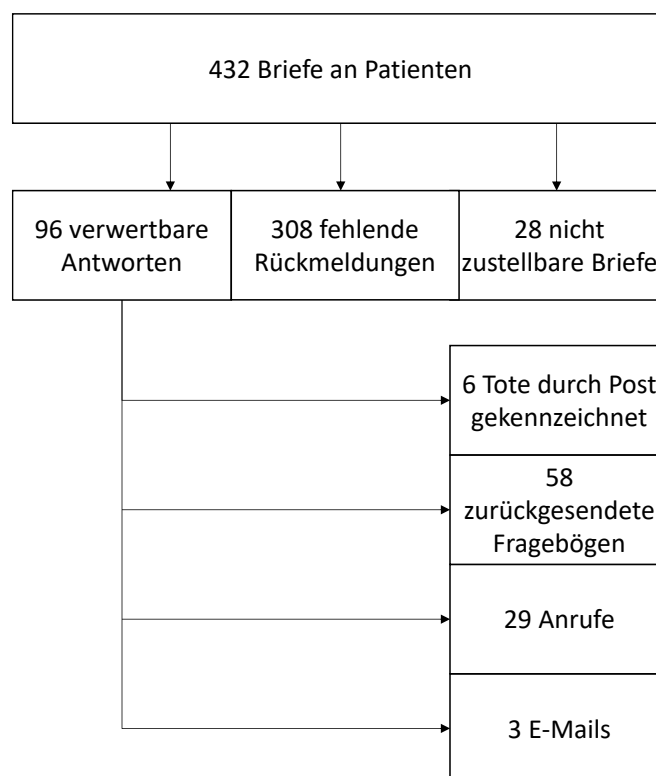


Abbildung 5.1: Darstellung der Auswertung des zweiten Anschreibens

5.1.4 Gesamtanalyse des Anschreibens

Insgesamt wurden 1192 Briefe versendet. Hierbei wurden in der ersten Runde 760 Patienten und in der zweiten Runde ein selektioniertes Patientenkollektiv von 432 Patienten schriftlich kontaktiert.

Keine Rückmeldung erfolgte bei 775 versendeten Briefen. Summiert wurden 178 Briefe ungeöffnet zurückgesendet. Zur Nachverfolgung der Patienten und weiteren Beschreibung des Patientenkollektivs waren 217 Antworten durch zurückgesendete Fragebögen, E-Mails, Anrufe und Informationen der Post zum Ableben der Patienten verwertbar. Zusammengefasst wurden insgesamt 179 Fragebögen zurückgesendet. Abzüglich der 22 nicht verwertbaren Fragebögen aus der ersten Anschreibrunde flossen somit 157 Fragebögen in unsere Analyse. Des Weiteren konnten 35 Anrufe und vier E-Mails zur Nachverfolgung der Patienten genutzt werden. Somit waren insgesamt 196 Rückmeldungen per Post, E-Mail und Telefon verwertbar.

Die Rückmeldequote verwertbarer Antworten lag somit bei 18,20 %. Die gesamte Rückmeldequote inklusive nicht verwertbarer Fragebögen betrug 20,05 %. Keine Rückmeldung lag bei 65,02 % vor, inclusive der nicht zustellbaren Briefe bei 79,95 %.

Gesamtübersicht		
	Anzahl	Relativ
Gesamtanzahl versendeter Briefe	1192	100,00 %
1. Anschreibrunde	760	63,76 %
2. Anschreibrunde	432	36,24 %
Keine Rückmeldung	775	65,02 %
Adresse falsch/verzogen	178	14,93 %
Summe verwertbarer Antworten	217	18,20 %
Antworten- aufgeschlüsselt		
	Anzahl	Relativ
Todesinfo durch Post	21	1,76 %
Zurückgesendete Fragebögen	179	15,02 %
Verwertbare Fragebögen	157	13,17 %
Nicht verwertbare Fragebögen	22	1,85 %
Anrufe	35	2,94 %
E-Mails	4	0,34 %
Rückmeldequoten		
	Anzahl	Relativ
Gesamte Rückmeldequote	239	20,05 %
Rückmeldequote verwertbarer Antworten	217	18,20 %

Tabelle 5.3: Gesamtübersicht beider Anschreibrunden

5.2 Patienten

5.2.1 Allgemeine Patientencharakteristika des gesamten Patientenkollektives

Allgemein		
Zeitintervall	2005-2020	
Patientenzahl	769	
Männer	498 (64,76 %)	
Frauen	271 (35,24 %)	
Verstorbene Patienten	227 (29,52 %)	
Durchschnittsalter bei Erstintervention	68,27 ± 12,38 Jahren	
Männliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	67,05 ± 11,34 Jahre	
Weibliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	70,51 ± 13,84 Jahre	
Vaskuläre Risikofaktoren	Häufigkeiten	Relativ
Arterielle Hypertonie	608	78,96 %
Hyperlipidämie	381	49,48 %
Diabetes mellitus	361	46,88 %
Nikotinabusus	327	42,47 %
Adipositas	25	3,25 %
Komorbiditäten		
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	607	78,83 %
Niereninsuffizienz	357	46,36 %
Herzinsuffizienz	338	43,90 %
Koronare Herzerkrankung	310	40,26 %

Tabelle 5.4: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten des gesamten Patientenkollektives

Insgesamt wurden 769 Patienten ermittelt, die im Zeitraum von 2005 bis 2020 in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes eine Angioplastie mit einem in 4.2.3 aufgeführten Medikamenten-beschichteten Medizinprodukt erhalten haben (Tabelle 5.4). Davon waren 498 Patienten (64,76 %) männlich und 271 Patienten (35,24 %) waren weiblich. Durchschnittlich betrug das Alter zum Zeitpunkt der ersten Intervention 68,27 ± 12,38 Jahre. Aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht lag es für Männer bei 67,05 ± 11,34 Jahren, für Frauen bei 70,51 ± 13,84 Jahren.

Vaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

Dominierende vaskuläre Risikofaktoren im gesamten Studienkollektiv waren arterielle Hypertonie (608 Patienten, 79,96 %) und Hyperlipidämie (381 Patienten, 49,48 %) (Tabelle 5.4). Weiter fanden sich Diabetes mellitus (361 Patienten, 46,88 %) sowie Nikotinabusus (327 Patienten, 42,47 %). Adipositas lag bei 25 Patienten (3,25 %) vor. Häufigste beobachtete Komorbidität war die periphere arterielle Verschlusskrankheit, die bei 607 Patienten (78,83 %) vorlag.

festgestellt wurde. Niereninsuffizienz kann eine Spätfolge der Atherosklerose sein. Sie wurde bei 357 Patienten (46,36 %) dokumentiert. Unter Herzinsuffizienz litten 338 Patienten (43,90 %). Koronare Herzerkrankung, eine weitere Manifestationsform der Atherosklerose, wurde bei 310 Patienten (40,26 %) erfasst.

Interventionen

Im gesamten Patientenkollektiv dieser Studie wurden Becken-Bein-, Nierenarterien-, Dialyseshunt- und Abdomen-Angiografien sowie Mesenterico- und Coeliacographien mit Ballondilatationen und/oder Stentimplantationen durchgeführt. In seltenen Fällen wurden Medikamenten-beschichtete Medizinprodukte bei oder nach Anlage eines TIPSS eingesetzt.

Interventionen wurden mit Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten („Elutax-SV“, „Eluvia“, „Zilver PTX“) und Everolimus-beschichteten Stents („Promus“) durchgeführt. Neun Patienten wurden sowohl mit einem Paclitaxel- als auch mit einem Everolimus-beschichteten Medizinprodukt behandelt (8 Patienten mittels „Elutax-SV“ und „Promus“; 1 Patient mit dem Stent „Promus“ und „Zilver PTX“). Nur mit dem Paclitaxel-beschichteten Ballon „Elutax“ wurden insgesamt 486 Patienten therapiert. Sowohl mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon, als auch mit einem Paclitaxel-beschichteten Stent wurden insgesamt 102 Patienten interveniert (99 Patienten mit „Elutax-SV“ und „Zilver PTX“; 3 Patienten mit „Elutax-SV“ und „Eluvia“). Eine alleinige Stentimplantation mit dem Stent „Zilver PTX“ wurde bei einer Patientenzahl von 163 Patienten durchgeführt. Nur bei einem einzigen Patienten erfolgte die Stentimplantation sowohl mit den Stents „Zilver PTX“ als auch „Eluvia“.

Acht Patienten erhielten nur ein Stenting mit dem Everolimus-beschichteten Stent „Promus“. Hierbei handelte es sich um vier Patienten mit einer Nierenarterienstenose, drei Patienten mit einer viszeralen arteriellen Verschlusskrankheit und um einen PAVK-Patienten. Diese Patienten wurden nicht weiter charakterisiert bzw. aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

5.2.2 Allgemeine Patientencharakteristika des Patientenkollektives nach Intervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt

Allgemein		
Zeitintervall	2005-2020	
Patientenzahl	761	
Männer	494 (64,91 %)	
Frauen	267 (35,09 %)	
Verstorbene Patienten	223 (29,39 %)	
Durchschnittsalter bei Erstintervention	68,36 ± 12,36 Jahre	
Männliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	67,05 ± 11,35 Jahre	
Weibliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	70,78 ± 13,73 Jahre	
Vaskuläre Risikofaktoren	Häufigkeiten	Relativ
Arterielle Hypertonie	602	79,11 %
Hyperlipidämie	376	49,41 %
Diabetes mellitus	358	47,04 %
Nikotinabusus	323	42,44 %
Adipositas	25	3,29 %
Komorbiditäten		
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	605	79,50 %
Niereninsuffizienz	354	46,52 %
Herzinsuffizienz	335	44,02 %
Koronare Herzerkrankung	308	40,47 %

Tabelle 5.5: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten des gesamten Patientenkollektives ohne Patienten nach alleinigen Promus-Stenting

Insgesamt 761 Patienten wurden in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des UKS einer endovaskulären Intervention mit einem der unter 4.2.3. aufgeführten Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt behandelt (Tabelle 5.5). 494 Patienten (64,91 %) waren männlichen, 267 Patienten (35,09 %) weiblich. Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Erstintervention ein mittleres Alter von 68,36 ± 12,36 Jahren auf. Dabei betrug das mittlere Alter der Männern 67,05 ± 11,35 Jahre und das der Frauen 70,78 ± 13,73 Jahre.

Vaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

Dominierende vaskuläre Risikofaktoren im Kollektiv der mit Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten behandelten Patienten waren arterielle Hypertonie (602 Patienten, 79,11 %) und Hyperlipidämie (376 Patienten, 49,41 %) (Tabelle 5.5). Weiter fanden sich Diabetes mellitus (358 Patienten, 47,04 %) sowie Nikotinabusus (323 Patienten, 42,44 %). Adipositas lag bei 25 Patienten (3,29 %) vor. Häufigste beobachtete Komorbidität war die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Sie wurde bei 605 Patienten (79,50 %) festgestellt. Niereninsuffizienz wurde bei 354 Patienten (46,52 %) dokumentiert. Unter Herzinsuffizienz

litten 335 Patienten (44,02 %). Koronare Herzerkrankung wurde bei 308 Patienten (40,47 %) erfasst.

5.3 Subgruppenanalyse nach Krankheitsbild

Zur genaueren Betrachtung wurden die Patienten nach dem vorrangig behandelten Krankheitsbild eingeteilt (Abbildung 5.2). Es wurden sechs Subgruppen von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK), Patienten mit dysfunktionalen Dialyseshunt, Patienten mit Nierenarterienstenosen (NAST) inklusive nierentransplanterter Patienten, Patienten mit viszeraler arterieller Verschlusskrankheit, Patienten nach Lebertransplantation und TIPPS-Anlage und durch verschiedene individuelle Heilversuche gebildet.

Nur mit dem Everolimus-beschichteten Stent „Promus“ behandelte Patienten wurden nicht weiter analysiert. Hierbei handelte es sich um einen Patienten der PAVK-Gruppe, vier Patienten der NAST-Gruppe und drei Patienten der viszeralen AVK-Gruppe.

Die Gruppe der PAVK-Patienten umfasste 569 Patienten, die Gruppe der Dialyseshunt-Patienten 107 Patienten, die Gruppe der NAST-Patienten 68 Patienten, die Gruppe der viszeralen AVK-Patienten 18 Patienten und die Gruppe der Patienten nach Lebervenenintervention fünf Patienten. Insgesamt neun Patienten konnten keiner dieser Gruppen zugeordnet werden. Diese wurden als individuelle Heilversuche zusammengefasst.

Lagen mehrere Interventionsgründe vor, wurden die Patienten mehreren Subgruppen zugeordnet. Acht Patienten wurden sowohl der PAVK-Gruppe als auch der Dialyseshunt-Gruppe zugeordnet. Sechs Patienten der PAVK-Gruppe wurden gleichzeitig der NAST-Gruppe zugeteilt. Ein Patient der PAVK-Gruppe wurde zusätzlich der viszeralen AVK-Gruppe zugewiesen.

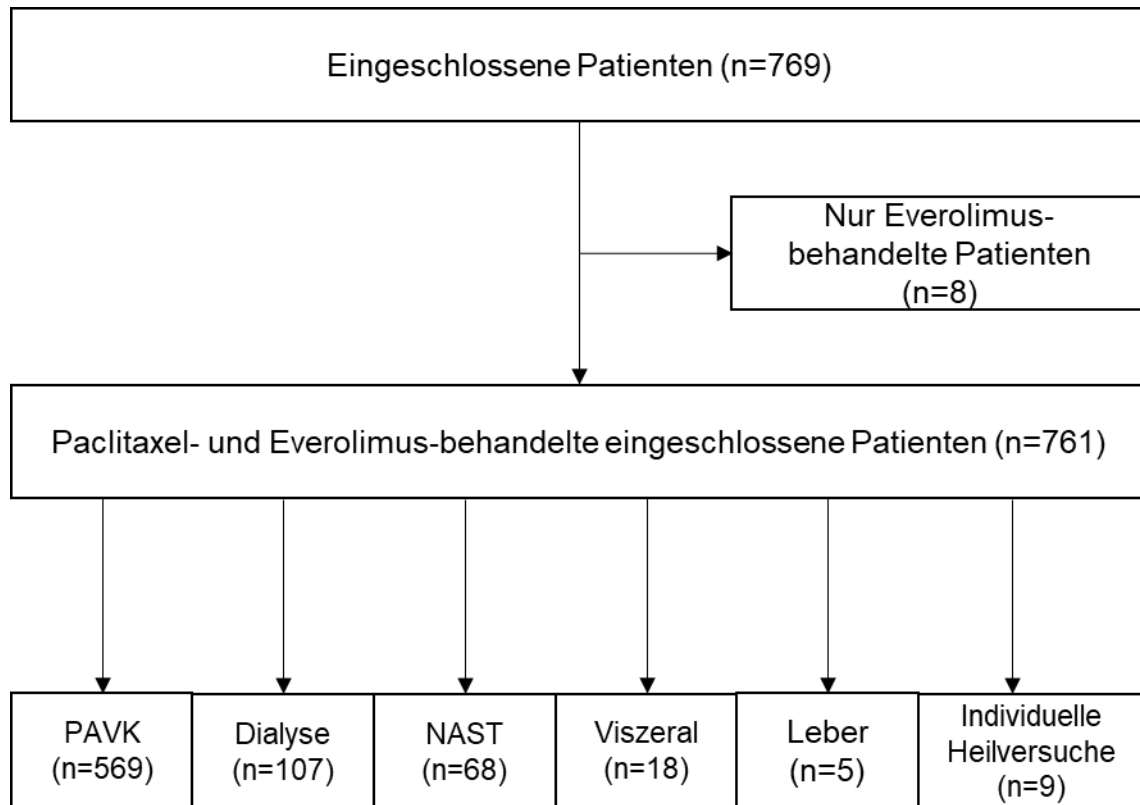


Abbildung 5.2: Im Rahmen der retrospektiven Studie gebildete Subgruppen. (n= Patientenanzahl)

5.3.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Allgemein		
Zeitintervall	2005-2020	
Patientenzahl	569	
Männer	389 (68,37 %)	
Frauen	180 (31,63 %)	
Verstorbene Patienten	170 (29,88 %)	
Durchschnittsalter bei Erstintervention	70,51 ± 11,13 Jahre	
Männliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	68,55 ± 10,55 Jahre	
Weibliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	74,75 ± 11,20 Jahre	
Vaskuläre Risikofaktoren	Häufigkeiten	Relativ
Arterielle Hypertonie	443	77,86 %
Diabetes mellitus	297	52,20 %
Hyperlipidämie	281	49,38 %
Nikotinabusus	249	43,76 %
Adipositas	13	2,28 %
Komorbiditäten		
Herzinsuffizienz	253	44,46 %
Koronare Herzerkrankung	232	40,77 %
Niereninsuffizienz	202	35,85 %

Tabelle 5.6: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten der PAVK-Patienten

Insgesamt 569 Patienten wurden aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt behandelt (Tabelle 5.6). Hierbei handelte es sich um 389 Männer (68,37 %) und 180 Frauen (31,63 %). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Erstintervention 70,51 ± 11,13 Jahre. Das mittlere Alter der Männer lag bei 68,55 ± 10,55 Jahren und das der Frauen bei 74,75 ± 11,20 Jahren.

Vaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

Arterielle Hypertonie wurde für 443 Patienten (77,86 %) dokumentiert (Tabelle 5.6). Diabetes mellitus lag bei 297 Patienten (52,20 %) vor. Hyperlipidämie wurde bei 281 Patienten (49,38 %) erhoben. Nikotinabusus wurde bei 249 Patienten (43,76 %) erfasst. Dominierende Komorbidität der Gruppe war Herzinsuffizienz. Sie lag bei 253 Patienten (44,46 %) vor. Unter koronaren Herzerkrankungen litten 232 Patienten (40,77 %). Niereninsuffizienz wurde bei 204 Patienten (35,85 %) dokumentiert.

Interventionen

In dieser Subgruppe wurden Interventionen der Becken-Beinarterien und Bypässe der unteren Extremität durchgeführt. Einige Interventionen erfolgten aufgrund von In-Stentstenosen.

Insgesamt 300 PAVK-Patienten wurden nur durch einen Paclitaxel-beschichteten Ballon „Elutax-SV“ therapiert. Eine Intervention sowohl mit einem Paclitaxel-beschichteten Stent „Eluvia“, als auch mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon „Elutax-SV“ erhielten drei Patienten. 99 Patienten wurden mittels Ballondilatation durch den Ballon „Elutax“ und Stentimplantation des Stents „Zilver PTX“ interveniert. Eine Kombinationstherapie aus einer Ballondilatation durch den Ballon „Elutax-SV“ und einer Stentimplantation mit dem Stent „Promus“ erhielten insgesamt sieben Patienten. Ein Patient wurde sowohl mit dem Everolimus-beschichteten Stent „Promus“, als auch mit dem Paclitaxel-beschichteten Stent „Zilver PTX“ behandelt. Eine alleinige Stentimplantation des Stents „Zilver PTX“ erhielten 18 Patienten. Ein Patient wurde sowohl durch eine Stentimplantationen mit dem Stent „Zilver PTX“ als auch mit dem Stent „Eluvia“ behandelt.

PAVK-Stadium nach Fontaine bei Erstintervention

Zum Zeitpunkt der ersten Intervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt wiesen 272 Patienten (47,80 %) klinisch ein Stadium IV auf (Abbildung 5.3). Bei 217 Patienten (38,14%) lag das Stadium II vor. Davon wiesen 193 Patienten (33,92 %) ein Stadium IIb auf. Bei 13 Patienten (2,28 %) wurde ein Stadium IIa diagnostiziert. Die Angabe Stadium II ohne weitere Differenzierung in IIa oder IIb wurde bei 11 Patienten (1,93 %) dokumentiert. Das Stadium III lag nur bei 40 Patienten (7,03 %) vor. Für 31 Patienten (5,45 %) lag keine Angabe des PAVK-Stadiums nach Fontaine vor. Neun Patienten (1,58 %) wurden aufgrund eines akuten Verschlusses interveniert.

Dominierendes PAVK-Stadium nach Fontaine bei Erstintervention war sowohl bei Männern (179 Patienten, 46,02 % der männlichen Patienten) als auch bei Frauen (93 Patienten, 51,67 % der weiblichen Patienten) das Stadium IV (Tabelle 5.7). Das Stadium II wurde insgesamt bei 163 Männern (41,90 %) und bei 54 Frauen (30 %) erfasst. Hierbei wurden bei 12 männlichen Patienten (3,08 %) und einer weiblichen Patientin (0,56 %) das Stadium IIa dokumentiert. 143 Männer (36,76 %) und 50 Frauen (27,78 %) wurden in ein Stadium IIb eingeordnet. Die Angabe Stadium II ohne weitere Differenzierung in IIa oder IIb wurde bei acht männlichen Patienten (2,06 %) und drei weiblichen Patienten (1,67 %) beobachtet. Keine Angabe des PAVK-Stadiums nach Fontaine lag bei 21 Männern (5,40 %) und zehn Frauen (5,56 %) vor.

Fontaine-Stadien	Gesamtanzahl	Männer	Frauen	Verstorbene
Akuter Verschluss	9	5	4	0
II	11	8	3	5
Ila	13	12	1	2
Ilb	193	143	50	23
III	40	21	19	12
IV	272	179	93	120
keine Angabe	31	21	10	8
Gesamtergebnis	569	389	180	170

Tabelle 5.7: Gesamtübersicht der PAVK-Stadienverteilung nach Fontaine bei Erstintervention nach Geschlecht und verstorbenen Patienten

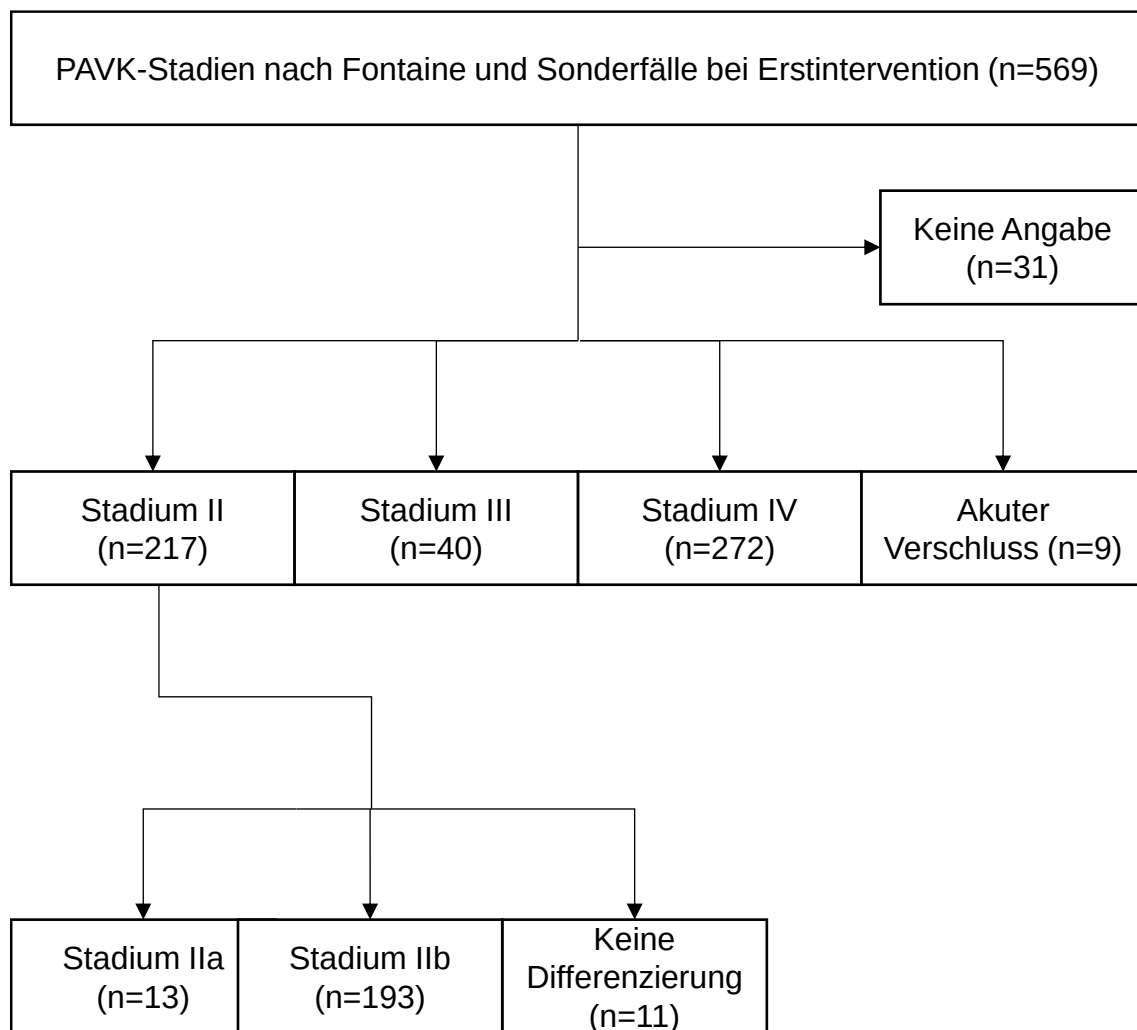


Abbildung 5.3: PAVK-Stadien nach Fontaine bei Erstintervention der PAVK-Gruppe

5.3.2 Dysfunktionale Dialyseseshunts

Allgemein		
Zeitintervall	2005-2020	
Patientenzahl	107	
Männer	59 (55,14 %)	
Frauen	48 (44,86 %)	
Verstorbene Patienten	39 (36,45 %)	
Nierentransplantierte Patienten	24 (22,43 %)	
Durchschnittsalter bei Erstintervention	63,18 ± 13,98 Jahre	
Männliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	64,18 ± 12,24 Jahre	
Weibliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	61,93 ± 15,90 Jahre	
Vaskuläre Risikofaktoren	Häufigkeiten	Relativ
Arterielle Hypertonie	88	82,24 %
Hyperlipidämie	55	51,40 %
Nikotinabusus	39	36,45 %
Diabetes mellitus	37	34,58 %
Adipositas	6	5,61 %
Komorbiditäten		
Herzinsuffizienz	57	53,27 %
Koronare Herzerkrankung	48	44,86 %
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	20	18,69 %

Tabelle 5.8: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten der Dialyseseshunt-Patienten

In der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie wurden 107 Patienten aufgrund einer dysfunktionalen arteriovenösen Fistel mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt therapiert (Tabelle 5.8). Dabei handelte es sich um 59 Männer (55,14 %) und 48 Frauen (44,86 %). Insgesamt 24 Patienten (22,43 %) erhielten eine Nierentransplantation. 18 Patienten (16,82 %) (12 Männer, 6 Frauen) waren einmal nierentransplantiert. Zweifach nierentransplantiert waren vier Patienten (3,74 %) (1 Mann, 3 Frauen). Dreifach nierentransplantiert waren zwei weibliche Patienten (1,87 %). Das Durchschnittsalter der Patienten bei Erstintervention betrug 63,18 ± 13,98 Jahre. Männer waren bei Erstintervention durchschnittlich 64,18 ± 12,24 Jahre und Frauen 61,93 ± 15,90 Jahre alt.

Vaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

Dominierender Risikofaktor war die arterielle Hypertonie (Tabelle 5.8), an der 88 Patienten (82,24 %) erkrankt waren. Eine Hyperlipidämie wurde bei 55 Patienten (51,40 %) dokumentiert. Eine positive Raucheranamnese wurde bei 39 Patienten (36,45 %) erhoben. 37 Patienten (34,58 %) litten unter Diabetes mellitus und sechs Patienten (5,61 %) unter Adipositas. 57 Patienten (53,27 %) litten unter einer Herzinsuffizienz. Koronare

Herzerkrankungen wurde bei 48 Patienten (44,86 %) erfasst. Bei 20 Patienten (18,69 %) manifestierte sich eine periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Interventionen

In dieser Gruppe erfolgten ausschließlich Interventionen an für einen Dialyseshunt relevanten Gefäßen. Hierbei handelt es sich um die Vena brachialis, Vena cephalica, Vena brachiocephalica, Vena basilica und der Arteria brachialis.

Insgesamt wurden 105 Patienten nur mit dem Ballon „Elutax-SV“ interveniert. Ein Patient erhielt eine Intervention mittels des Ballons „Elutax-SV“ und des Stents „Zilver PTX“. Ein anderer Patient wurde sowohl mit einem Paclitaxel-beschichteten Stent „Eluvia“, als auch mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon „Elutax-SV“ behandelt.

5.3.3 Nierenarterienstenose

Gesamte Gruppe der Nierenarterienstenose

Allgemein		
Zeitintervall	2005-2020	
Patientenzahl	68	
Männer	45 (66,18 %)	
Frauen	23 (34,33 %)	
Verstorbene Patienten	11 (16,18 %)	
Nierentransplantierte Patienten	21 (30,88 %)	
Durchschnittsalter bei Erstintervention	60,88 ± 13,42 Jahre	
Männliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	59,44 ± 12,63 Jahre	
Weibliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	63,82 ± 14,78 Jahre	
Vaskuläre Risikofaktoren	Häufigkeiten	Relativ
Arterielle Hypertonie	63	92,65 %
Hyperlipidämie	42	61,76 %
Nikotinabusus	30	44,12 %
Diabetes mellitus	23	33,82 %
Adipositas	7	10,29 %
Komorbiditäten		
Niereninsuffizienz	51	75,00 %
Koronare Herzerkrankung	28	41,18 %
Herzinsuffizienz	23	33,82 %
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	21	30,88 %

Tabelle 5.9: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz der vaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten der gesamten Nierenarterienstenose-Patienten

Insgesamt wurden 68 Patienten der retrospektiven Studie (Tabelle 5.9) wegen einer Nierenarterienstenose mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten behandelt. Hierbei handelt es sich um 45 männliche (66,18 %) und 23 weibliche Patienten (34,33 %). Insgesamt 21 Patienten (18 Männer, 3 Frauen) waren nierentransplantiert. Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstintervention betrug 60,88 ± 13,42 Jahre. Hierbei war das mittlere Alter der Männer 59,44 ± 12,63 Jahre, und das der Frauen 63,82 ± 14,78 Jahre bei Erstintervention.

Vaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

Arterielle Hypertonie lag bei 63 Patienten (92,65 %) vor (Tabelle 5.9). Hyperlipidämie wurde für 42 Patienten (61,76 %) erfasst, Nikotinabusus lag bei 30 Patienten (44,12 %) vor. Bei 23 Patienten (33,82 %) wurde das Vorliegen von Diabetes mellitus dokumentiert. Adipös waren 7 Patienten (10,29 %). Niereninsuffizienz wurde bei 51 Patienten (75,00 %) festgestellt. KHK trat bei 28 Patienten (41,18 %) auf. PAVK wurde bei 21 Patienten (30,88 %) festgestellt. Unter einer Herzinsuffizienz litten 23 Patienten (33,82 %).

Subgruppen

Die gesamte Nierenarterienstenose-Subgruppe kann weiter in zwei Untergruppe unterteilt werden (Abbildung 5.4). Bei 47 Patienten (69,12%) trat eine Stenose am zuführenden Gefäß der eigenen Niere auf (native Nierenarterienstenose). Bei 21 Patienten (30,88%) dagegen wurde eine Transplantatniere betreffende Stenose behandelt.

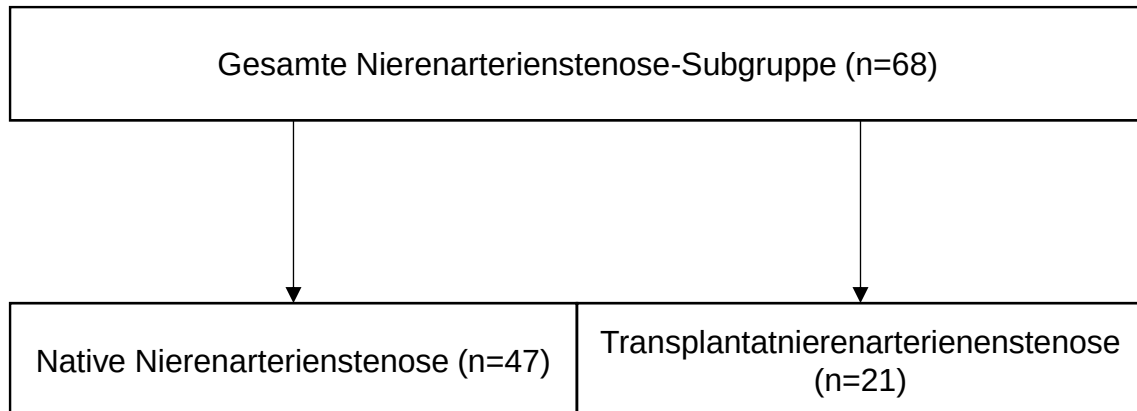


Abbildung 5.4: Subgruppenanalyse der Nierenarterienstenose-Gruppe

Native Nierenarterienstenose

27 Patienten (57,45 %) waren männlich und 20 Patienten (42,55 %) weiblich. Das mittlere Alter der gesamten Subgruppe lag zum Zeitpunkt der Erstintervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt bei $63,23 \pm 13,06$ Jahren. Nach dem Geschlecht aufgetrennt betrug das mittlere Alter der männlichen Patienten $62,67 \pm 11,25$ Jahre, das der weiblichen Patienten $64,00 \pm 15,44$ Jahre.

Bis zum Ende der Nachverfolgungszeit verstarben in dieser Subgruppe acht Patienten, sieben Männer und eine Frau, wobei alle Todesdaten exakt vorlagen.

Arterielle Hypertonie trat bei 43 Patienten (91,49 %) auf. Hyperlipidämie wurde für 27 Patienten (57,45 %) erfasst, Nikotinabusus lag bei 21 Patienten (44,68 %). 14 Patienten (29,79 %) litten unter Diabetes mellitus. Adipositas wurde bei sieben Patienten (14,89 %) dokumentiert. Niereninsuffizienz waren 30 Patienten (63,83 %). 18 Patienten (38,30 %) litten unter Herzinsuffizienz. Atherosklerose manifestierte sich jeweils bei 16 Patienten (34,04 %) an den Koronararterien oder an den peripheren Arterien.

Transplantatnierenarterienstenose

Insgesamt 18 männliche Patienten (85,71 %) und drei weibliche Patienten (14,29 %) wurden aufgrund einer Transplantatnierenarterienstenose behandelt. Dabei lag die Transplantation

zum Zeitpunkt der ersten Intervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt $720,71 \pm 1289,23$ Tage zurück. Bei Männern erfolgte die erste Interventionen $663,39 \pm 1263,82$ Tagen und bei Frauen $1064,67 \pm 1684,52$ Tagen nach der Nierentransplantation. Das mittlere Alter der gesamten Subgruppe lag zum Zeitpunkt der Erstintervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt bei $56,29 \pm 13,31$ Jahren. Hierbei betrug das durchschnittliche Alter der männliche Patienten $54,61 \pm 13,35$ Jahre und das der weibliche Patienten $66,33 \pm 9,02$ Jahre.

Drei Patienten (2 Männer, 1 Frau) waren bis zum Ende der Nachverfolgungszeit verstorben. Todesdaten eines Mannes und einer Frau konnten nicht ermittelt werden.

Bei 20 Patienten (95,24 %) wurde arterielle Hypertonie erfasst. Hyperlipidämie wurde bei 15 Patienten (71,43 %) beobachtet. Jeweils neun Patienten (42,86 %) litten unter Diabetes mellitus und Nikotinabusus. Kein Patient war adipös. Dominierende Komorbidität war die koronare Herzerkrankung. Sie wurde bei 12 Patienten (57,14 %) festgestellt. Bei jeweils fünf Patienten (23,81 %) wurden Herzinsuffizienz und PAVK erfasst.

Interventionen

Die erfolgten Interventionen können in Interventionen einer nativen Nierenarterienstenose und einer Transplantatnierenarterienstenose unterteilt werden. Ursachen einer nativen Nierenarterienstenose waren Takayasu-Arteriitis, fibromuskuläre Nephropathie und ein renovaskulärer Hypertonus.

64 Patienten wurden nur mittels des Paclitaxel-beschichteten Ballons „Elutax-SV“ behandelt. Drei Patienten erhielten Interventionen mit dem Paclitaxel-beschichteten Stent „Zilver PTX“ und dem Ballon „Elutax-SV“. Interventionen sowohl mit dem Ballon „Elutax-SV“ und als auch dem Everolimus-beschichteten Stent „Promus“ erhielt ein Patient.

5.3.4 Viszerale arterielle Verschlusskrankheit

Allgemein		
Zeitintervall	2005-2020	
Patientenzahl	18	
Männer	9 (50,00 %)	
Frauen	9 (50,00 %)	
Verstorbene Patienten	6 (33,33 %)	
Durchschnittsalter bei Erstintervention	64,22 ± 10,21 Jahre	
Männliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	62,33 ± 8,80 Jahre	
Weibliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	66,11 ± 11,66 Jahre	
Vaskuläre Risikofaktoren	Häufigkeiten	Relativ
Arterielle Hypertonie	13	72,22 %
Nikotinabusus	9	50,00 %
Hyperlipidämie	8	44,44 %
Diabetes mellitus	7	38,89 %
Adipositas	0	0,00 %
Komorbiditäten		
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	7	38,89 %
Koronare Herzerkrankung	7	38,89 %
Herzinsuffizienz	7	38,89 %
Niereninsuffizienz	4	22,22 %

Tabelle 5.10: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten der viszerale AVK-Patienten

Insgesamt wurden 18 (Tabelle 5.10) wegen einer Manifestation einer AVK der viszerale Gefäße endovaskulär mit Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten behandelten Patienten in die retrospektive Studie eingeschlossen. Dabei handelt es sich um neun Männer (50 %) und neuen Frauen (50 %). Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei Erstintervention bei 64,22 ± 10,21 Jahren. Zum Zeitpunkt der Erstintervention war das Durchschnittsalter der Männer 62,33 ± 8,80 Jahre, und das der Frauen 66,11 ± 11,66 Jahre.

Vaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

Arterielle Hypertonie war der dominierende vaskuläre Risikofaktor (13 Patienten, 72,22 %) (Tabelle 5.10). Hyperlipidämie wurde bei acht Patienten (44,44%) beobachtet. Unter Diabetes mellitus litten sieben Patienten (38,89 %). Neun Patienten (50,00 %) hatten eine positive Raucheranamnese. Adipositas wurde bei keinem Patienten festgestellt. Komorbiditäten, wie KHK, Herzinsuffizienz und PAVK, lagen jeweils bei sieben Patienten (38,89 %) vor. Niereninsuffizienz waren vier Patienten (22,22 %).

Interventionen

Endovaskuläre Eingriffe wurden in dieser Patientengruppe an der Arteria mesenterica superior oder inferior, sowie am Truncus coeliacus durchgeführt.

Hierbei erfolgten bei 14 Patienten nur Dilatationen mittels des Ballons „Elutax-SV“ und bei vier Patienten nur Stentimplantationen mittels des Stents „Zilver PTX“.

5.3.5 Patienten nach Lebertransplantation und -venenintervention

Allgemein		
Zeitintervall	2005-2020	
Patientenzahl	5	
Männer	2 (40 %)	
Frauen	3 (60 %)	
Verstorbene Patienten	4 (80 %)	
Lebertransplantierte Patienten	4 (80 %)	
Durchschnittsalter bei Erstintervention	52,80 ± 7,12 Jahre	
Männliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	47 ± 4,24 Jahre	
Weibliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	56,67 ± 6,03 Jahre	
Vaskuläre Risikofaktoren	Häufigkeiten	Relativ
Arterielle Hypertonie	4	80,00 %
Diabetes mellitus	3	60,00 %
Hyperlipidämie	0	0,00 %
Nikotinabusus	0	0,00 %
Adipositas	0	0,00 %
Komorbiditäten		
Herzinsuffizienz	2	40,00 %
Niereninsuffizienz	2	40,00 %
Koronare Herzerkrankung	1	20,00 %
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0	0,00 %

Tabelle 5.11: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten der Leberinterventions-Patienten

Interventionen der Lebervenen oder der zuführenden Venen erhielten fünf Patienten (Tabelle 5.11). Dabei handelt es sich um zwei Männer (40 %) und drei Frauen (60 %). Jeweils zwei Frauen und Männer waren lebertransplantiert. Hiervon war ein Mann dreifach lebertransplantiert. Das Durchschnittsalter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstintervention bei 52,80 ± 7,12 Jahren. Das mittlere Alter der Männer betrug bei Erstintervention 47 ± 4,24 Jahre und das der Frauen 56,67 ± 6,03 Jahre. Die Erstinterventionen erfolgten 652 ± 731 Tage nach der Lebertransplantation. Bei Männern wurden Interventionen 930 ± 1033,80 und bei Frauen 374,5 ± 478,71 Tage nach Lebertransplantation durchgeführt.

Vaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

Arterielle Hypertonie lag bei vier Patienten (80 %) vor (Tabelle 5.11). Diabetes mellitus wurde bei drei Patienten (60 %) erfasst. Bei keinem Patienten wurden die Risikofaktoren, Hyperlipidämie und Nikotinabusus, festgestellt. An Herz- und Niereninsuffizienz waren jeweils zwei Patienten (40 %) erkrankt. Atherosklerose manifestierte sich bei einem Patienten (20 %) an den Koronararterien. PAVK wurde bei keinem Patienten dokumentiert.

Interventionen

Interventionen erfolgten an Stenosen der Anastomosen der V. cava inferior und/oder Stenosen der Anastomosen am Übergang der Lebervenen zur Vena cava inferior nach Lebertransplantation.

Bei zwei Interventionen wurde bei Anlage eines TIPSs eine Dilatation der Vena porta oder der abführenden Lebervenen durchgeführt. Interventionen erfolgten nur unter Verwendung des Paclitaxel-beschichteten Ballons „Elutax-SV“.

5.3.6 Individuelle Heilversuche

Allgemein		
Zeitintervall	2005-2020	
Patientenzahl	9	
Männer	3 (33,33 %)	
Frauen	6 (66,66 %)	
Verstorbene Patienten	1 (11,11 %)	
Durchschnittsalter bei Erstintervention	62,55 ± 13,90 Jahre	
Männliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	65,33 ± 15,01 Jahre	
Weibliches Durchschnittsalter bei Erstintervention	61,17 ± 14,55 Jahre	
Vaskuläre Risikofaktoren	Häufigkeiten	Relativ
Arterielle Hypertonie	6	66,67 %
Hyperlipidämie	4	44,44 %
Nikotinabusus	4	44,44 %
Diabetes mellitus	1	11,11 %
Adipositas	0	0,00 %
Komorbiditäten		
Koronare Herzerkrankung	4	44,44 %
Herzinsuffizienz	3	33,33 %
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	2	22,22 %
Niereninsuffizienz	0	0,00 %

Tabelle 5.12: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten der individuellen Heilversuche

Insgesamt neun Patienten konnten keiner Gruppe zugeordnet werden (Tabelle 5.12). Drei Patienten (33,33 %) waren männlich und sechs Patienten (66,67 %) waren weiblich. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Intervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukte betrug durchschnittlich 62,55 ± 13,90 Jahre. Das mittlere Alter bei Erstintervention der Männer lag bei 65,33 ± 15,01 Jahren und das der Frauen bei 61,17 ± 14,55 Jahren.

Vaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

Arterielle Hypertonie wurde bei sechs Patienten (66,67 %) erfasst (Tabelle 5.12). Bei jeweils vier Patienten (44,44 %) wurde Hyperlipidämie und Nikotinabusus festgestellt. Ein Patient (11,11 %) litt unter Diabetes mellitus. Kein Patient war von Adipositas betroffen. Koronare Herzerkrankung trat bei vier Patienten (44,44 %) auf. Herzinsuffizienz wurde bei drei Patienten (33,33 %) beobachtet. Zwei Patienten (22,22 %) litten unter peripherer arterieller Verschlusskrankheit und kein Patient unter Niereninsuffizienz.

Interventionen

Die Interventionsgründe waren unterschiedlich. Es handelte sich jeweils um einen Patienten mit Riesenzellarteritis, Armschwellung als Folge eines Mammakarzinoms nach Axilladisektion, Stenose der Arteria subclavia nach Stenting einer Aortendisektion, Dissektion der Arteria iliaca und Arteria femoralis rechts nach neurointerventioneller Therapie, narbige Stenose der Vena cava superior nach Portimplantation, Thoracic-Inlet- und Subclavian-Steel-Syndrom. Ein Patient wurde aufgrund einer Thrombose der Arteria iliaca interna links nach einer komplexen Unterschenkelfraktur links vor Lappenplastik und Osteosynthese mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt behandelt.

Bei diesen Interventionen handelte es sich bis auf eine Ausnahme nur um Ballondilatationen durch den Paclitaxel-beschichteten Ballons „Elutax-SV“. Eine Patientin wurde durch eine Stentimplantation mittels des Paclitaxel-beschichteten Stents „Zilver PTX“ behandelt.

5.4 Überlebenszeitanalyse

5.4.1 Erhebung der Überlebenszeitdaten

Bis zum Ende der Nachverfolgung am 01.03.2023 wurden insgesamt 227 verstorbene Patienten identifiziert (Abbildung 5.5). Hierbei handelte es sich um 155 Männer und 72 Frauen. Somit liegt der Anteil der verstorbenen Patienten bei 29,52 %, der der Männer bei 20,16 % und der der Frauen bei 9,36 %.

Vier verstorbene Patienten wurden nur mit dem Everolimus-beschichteten Stent „Promus“ behandelt. Nach einer Intervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt verstarben 223 Patienten, 153 Männer und 70 Frauen.

In der PAVK-Subgruppe wurde der Tod von insgesamt 170 Patienten, 120 Männer und 50 Frauen, registriert. 39 Patienten, 25 Männer und 14 Frauen, verstarben in der Subgruppe der dysfunktionalen Dialyseshunts. 11 Patienten verstarben in der Subgruppe der Nierenarterienstenosen. Hierbei handelte es sich um neun Männer und zwei Frauen. In der viszeralen AVK-Subgruppe wurden sechs verstorbene Patienten, vier Männer und zwei Frauen, identifiziert. Vier Patienten der Leberinterventionssubgruppe verstarben im Nachverfolgungszeitraum. Dies waren jeweils zwei männliche und weibliche Patienten. In der Subgruppe der individuellen Heilversuche verstarb eine weibliche Patientin.

Insgesamt 21 Todesdaten konnten nicht ermittelt werden, 14 Todesdaten von Männern und sieben von Frauen. Hierbei handelte es sich um 13 PAVK-Patienten (10 Männer, 3 Frauen), vier Dialyseshunt-Patienten (2 Männer, 2 Frauen), zwei NAST-Patienten (1 Mann, 1 Frau), zwei männliche Patienten mit viszeraler AVK und um eine weibliche Patientin nach Stenting mit dem Everolimus-beschichteten Stent „Promus“. Genaue Todesdaten lagen für alle Patienten der Leberinterventionsgruppe und der Gruppe der individuellen Heilversuche vor.

Zahlreiche Patienten mussten zu mehreren Subgruppen zugeordnet werden. Dies galt auch für verstorbene Patienten. So gehörten fünf verstorbene Patienten sowohl zur PAVK- als auch zur Dialyseshunt-Gruppe. Weitere zwei verstorbene Patienten wurden sowohl zur PAVK- als auch zur NAST-Gruppe zugeordnet. Ein weiterer verstorbener Patient der PAVK-Gruppe wurde ebenfalls zur viszeralen AVK-Gruppe gezählt. In Abbildung 5.5 ist die jeweilige Gesamtanzahl verstorbener Patienten der verschiedenen Subgruppen wiedergegeben.

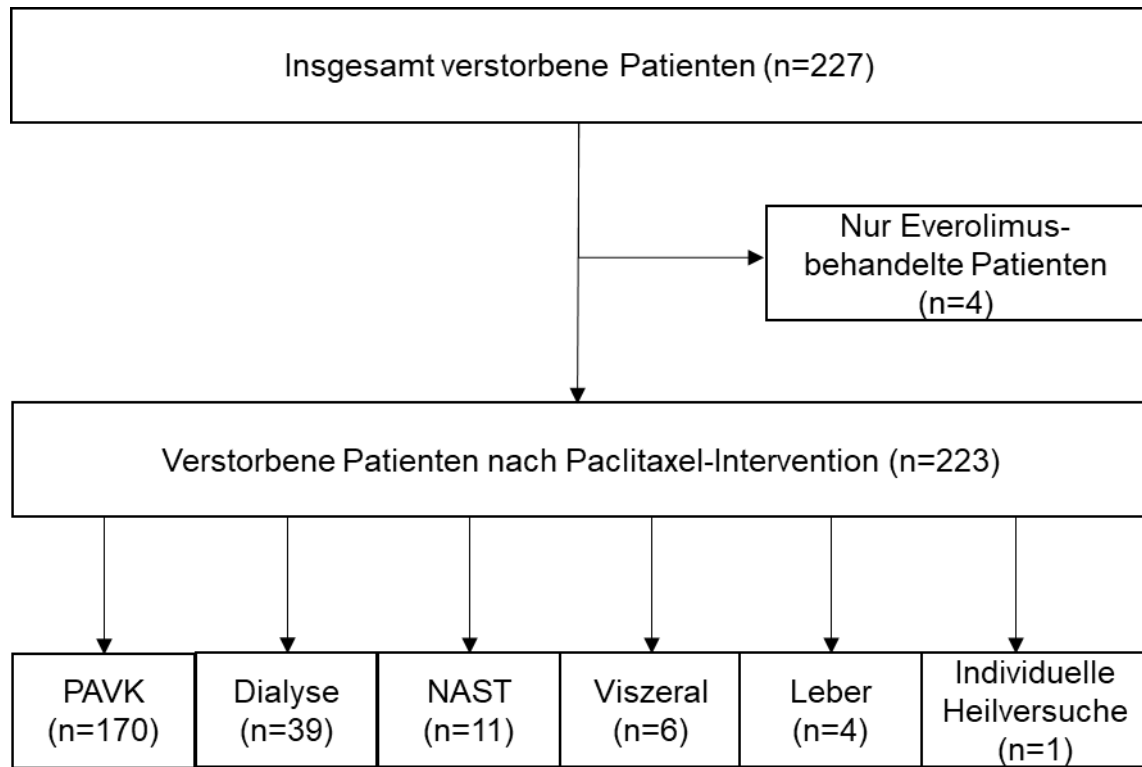
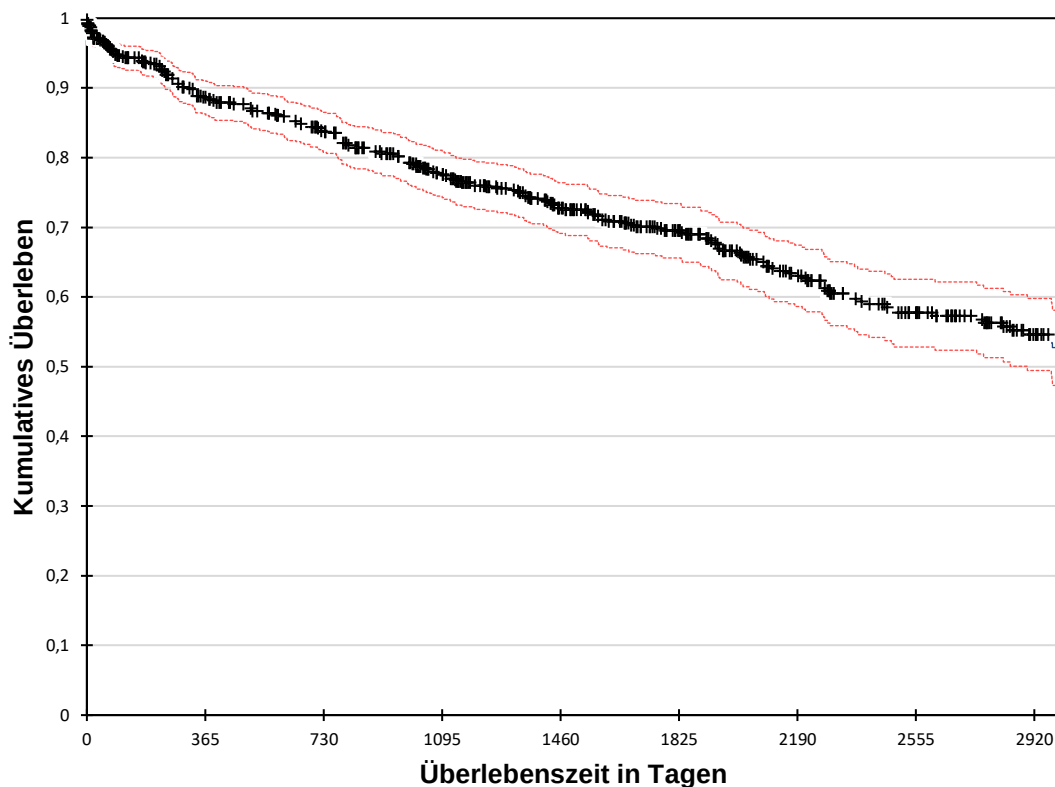


Abbildung 5.5: Insgesamt verstorbene Patienten unterteilt nach Subgruppen

5.4.2 Gesamtüberleben des gesamten Patientenkollektives

Gesamtes Patientenkollektiv

Abbildung 5.6 stellt die Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektives als Kaplan-Meier-Kurve dar. Für alle Studienpatienten ergab sich, unabhängig des Interventionsgrundes, eine 1-Jahresüberlebensrate (1-JÜR) von 88,6 %, eine 2-Jahresüberlebensrate (2-JÜR) von 83,6 % und eine 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) von 69,5 %. Die kumulative Mortalitätsrate betrug nach einem Jahr 11,4 %, nach zwei Jahren 16,4 % und nach fünf Jahren 30,5 %. Die mittlere Überlebensdauer betrug $3.048,25 \pm 89,48$ Tage (95%-Konfidenzintervall [2.872,87 Tage; 3.223,64 Tage]) und der Median 3.288 Tage. Das 95%-Konfidenzintervall des Medians kann nicht angegeben werden.



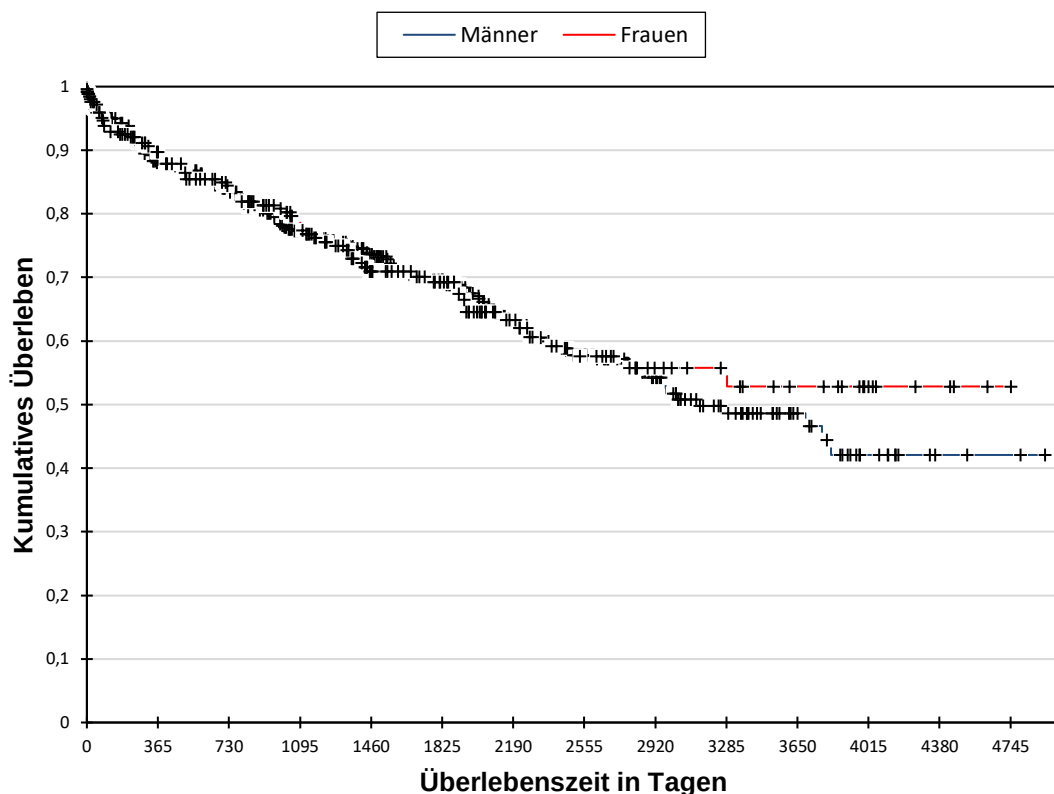
Gefährdete Patienten

769 551 487 405 319 251 184 136 92

Abbildung 5.6: Kaplan-Meier-Kurve und Konfidenzintervalle des gesamten Patientenkollektives (n=769) über acht Jahre. (rot=95%-Konfidenzintervalle; Kreuz=Zensur; blau=gefährdete Patienten)

Gesamtüberleben nach Geschlecht

Bei der Auswertung des Gesamtüberlebens nach Geschlecht (Abbildung 5.7) konnte kein signifikanter Überlebensvorteil der 498 Männer gegenüber den 271 Frauen gefunden werden ($p=0,76$). Die 1-JÜR der Männer betrug 87,8 %, die der Frauen 89,8 %. Die 2-JÜR der Männer betrug 83,5 %, die der Frauen 83,5 %. Die 5-JÜR der Männer betrug 69,6 %, die der Frauen 69,3 %. Die kumulative Mortalitätsrate der Männer lag nach einem Jahr bei 12,2 %, nach zwei Jahren bei 16,5 % und nach fünf Jahren bei 30,4 %. Die kumulative Mortalitätsrate der Frauen betrug nach einem Jahr 10,2 %, nach zwei Jahren 16,5 % und nach fünf Jahren 30,7 %. Die mittlere Überlebensdauer der Männer lag bei $2.891,56 \pm 98,70$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [2.698,11 Tage; 3.085,01 Tage]) und die der Frauen bei $2.966,89 \pm 141,34$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [2.689,87 Tage; 3.243,92 Tage]). Der Median für die Männer lag bei 3.139 Tagen. Sowohl das 95%-Konfidenzintervall des Medians der Männer als auch der Median der Frauen können nicht angegeben werden.



Gefährdete Patienten

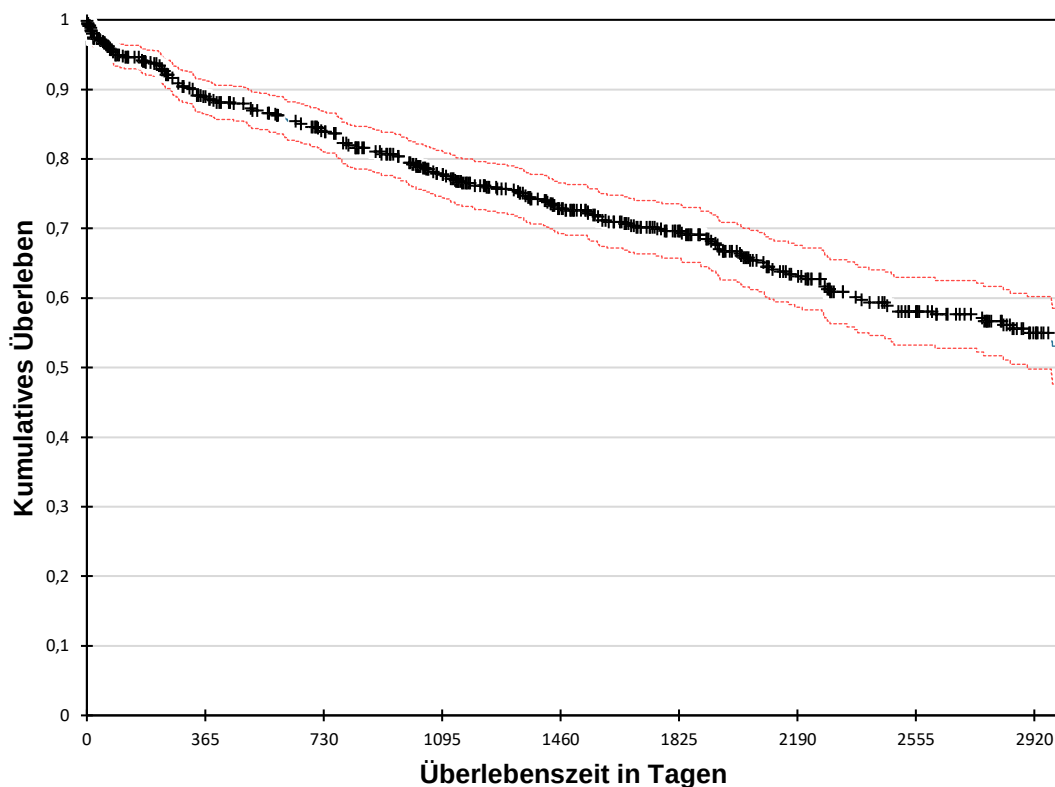
271	192	164	136	97	79	51	36	24	19	14	7	4	1
498	359	323	269	222	172	133	100	68	43	24	11	3	2

Abbildung 5.7: Gegenüberstellung Kaplan-Meier-Kurve nach Geschlecht der Patienten des gesamten Patientenkollektives ($n=769$). (Kreuz=Zensur; rot=gefährdete weibliche Patienten; blau=gefährdete männliche Patienten)

5.4.3 Gesamtüberleben des Patientenkollektives nach Intervention mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt

Gesamtes Paclitaxel-Patientenkollektiv

Abbildung 5.8 stellt die Überlebenszeit des gesamten Paclitaxel-Patientenkollektives als Kaplan-Meier-Kurve dar. Für alle Studienpatienten ergab sich unabhängig des Interventionsgrundes eine 1-JÜR von 88,9 %, eine 2-JÜR von 83,9 % und eine 5-JÜR von 69,7 %. Die kumulative Mortalitätsrate betrug nach einem Jahr 11,1 %, nach zwei Jahren 16,1 % und nach fünf Jahren 30,3 %. Die mittlere Überlebensdauer lag bei $3.062,33 \pm 89,76$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [2.886,39 Tage; 3.238,26 Tage]) und der Median 3.260 Tagen. Das 95%-Konfidenzintervall des Medians kann nicht angegeben werden.



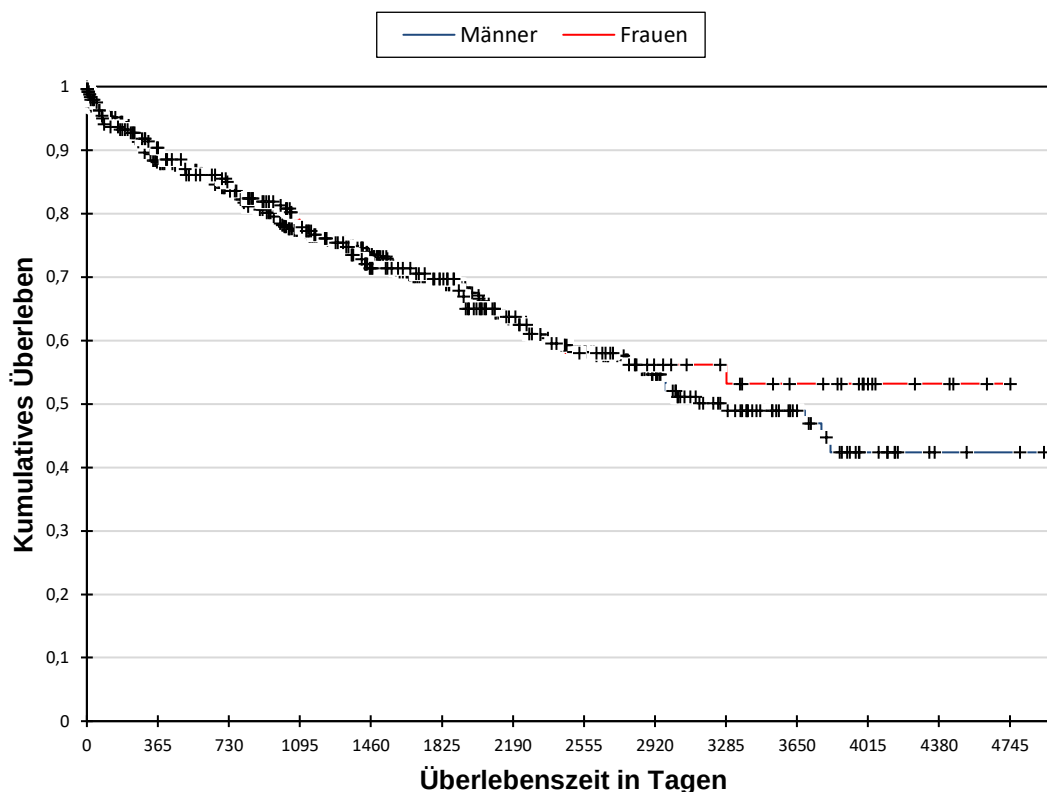
Gefährdete Patienten

761 547 484 402 318 250 183 136 92

Abbildung 5.8: Kaplan-Meier-Kurve und Konfidenzintervalle des gesamten Paclitaxel-Patientenkollektives (n=761) über acht Jahre. (Kreuz= Zensur; rot=95%-Konfidenzintervalle; blau=gefährdete Patienten)

Gesamtüberleben nach Geschlecht

Bei der Auswertung des Gesamtüberlebens nach Geschlecht (Abbildung 5.9) konnte kein signifikanter Überlebensvorteil der 494 Männer gegenüber den 267 Frauen gefunden werden ($p=0,69$). Die 1-JÜR der Männer betrug 87,9 %, die der Frauen 90,4 %. Die 2-JÜR der Männer betrug 83,6 %, die der Frauen 84,0 %. Die 5-JÜR der Männer betrug 69,6 %, die der Frauen 69,8 %. Die kumulative Mortalitätsrate der Männer betrug nach einem Jahr 12,1%, nach zwei Jahren 16,4 % und nach fünf Jahren 30,4 %. Die kumulative Mortalitätsrate der Frauen betrug nach einem Jahr 9,6 %, nach zwei Jahren 16,0 % und nach fünf Jahren 30,2 %. Die mittlere Überlebensdauer der Männer lag bei $2.900,59 \pm 99,04$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [2.706,47 Tage; 3.094,71 Tage]) und die der Frauen bei $2.986,26 \pm 141,70$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [2.708,53 Tage; 3.263,99 Tage]). Der Median der Männer lag bei 3.257 Tagen. Sowohl das 95%-Konfidenzintervall des Medians der Männer als auch der Median der Frauen können nicht angegeben werden.



Gefährdete Patienten

267	190	163	136	97	79	51	36	24	19	14	7	4	1
494	357	321	267	221	171	131	100	68	43	25	11	3	2

Abbildung 5.9: Kaplan-Meier-Kurve des gesamten Paclitaxel-Patientenkollektives (n=761) nach Geschlecht. (Kreuz=Zensur; blau=gefährdete männliche Patienten; rot=gefährdete weibliche Patienten)

Gesamtübersicht des Gesamtüberlebens des gesamten Paclitaxel-Patientenkollektives

Die Tabelle 5.13 veranschaulicht übersichtlich die Ergebnisse der Überlebens-, Mortalitätsraten und der mittlere Überlebensdauer des gesamten mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt behandelten Patientenkollektives der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes.

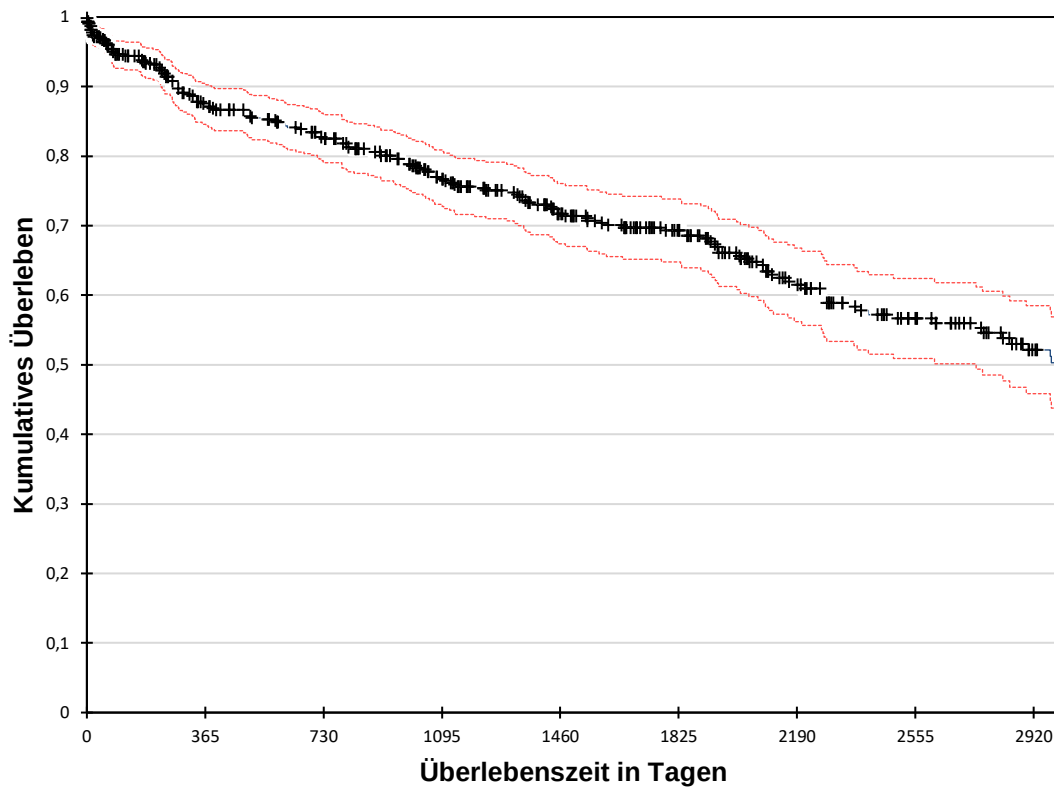
Gesamtes Paclitaxel-Patientenkollektiv			
Überlebensraten			
	1-JÜR	2-JÜR	5-JÜR
Gesamt	88,90 %	83,90 %	69,70 %
Männer	87,90 %	83,60 %	69,60 %
Frauen	90,40 %	84,00 %	69,80 %
Mortalitätsraten			
	1-JMR	2-JMR	5-JMR
Gesamt	11,10 %	16,10 %	30,30 %
Männer	12,10 %	16,40 %	30,40 %
Frauen	9,60 %	16,00 %	30,20 %
Mittlere Überlebensdauer			
	Mittlere Überlebensdauer	95%-Konfidenzintervall	
Gesamt	3.062,33 ± 89,76 Tage	2.886,39 Tage; 3.238,26 Tage	
Männer	2.900,59 ± 99,04 Tage	2.706,47 Tage; 3.094,71 Tage	
Frauen	2.986,26 ± 141,70 Tage	2.708,53 Tage; 3.263,99 Tage	

Tabelle 5.13: Übersichtsdarstellung der Überlebens- und Mortalitätsraten, sowie der mittleren Überlebensdauer des gesamten Paclitaxel-Patientenkollektives am UKS Homburg. (JMR=Jahresmortalitätsrate; JÜR=Jahresüberlebensrate)

5.4.4 Gesamtüberleben der PAVK-Gruppe

Gesamte PAVK-Subgruppe

Die Überlebenszeit des PAVK-Patientenkollektives ist in Abbildung 5.10 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die 1-JÜR betrug 87,3 %, die 2-JÜR 82,5 % und die 5-JÜR 69,3 %. Die kumulative Mortalitätsrate lag nach einem Jahr bei 12,7 %, nach zwei Jahren bei 17,5 % und nach fünf Jahren bei 30,7 %. Die mittlere Überlebensdauer lag bei $2.829,04 \pm 94,33$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [2.644,16 Tage; 3.013,91 Tage]) und der Median 3.030 Tagen. Das 95%-Konfidenzintervall des Medians kann nicht angegeben werden.



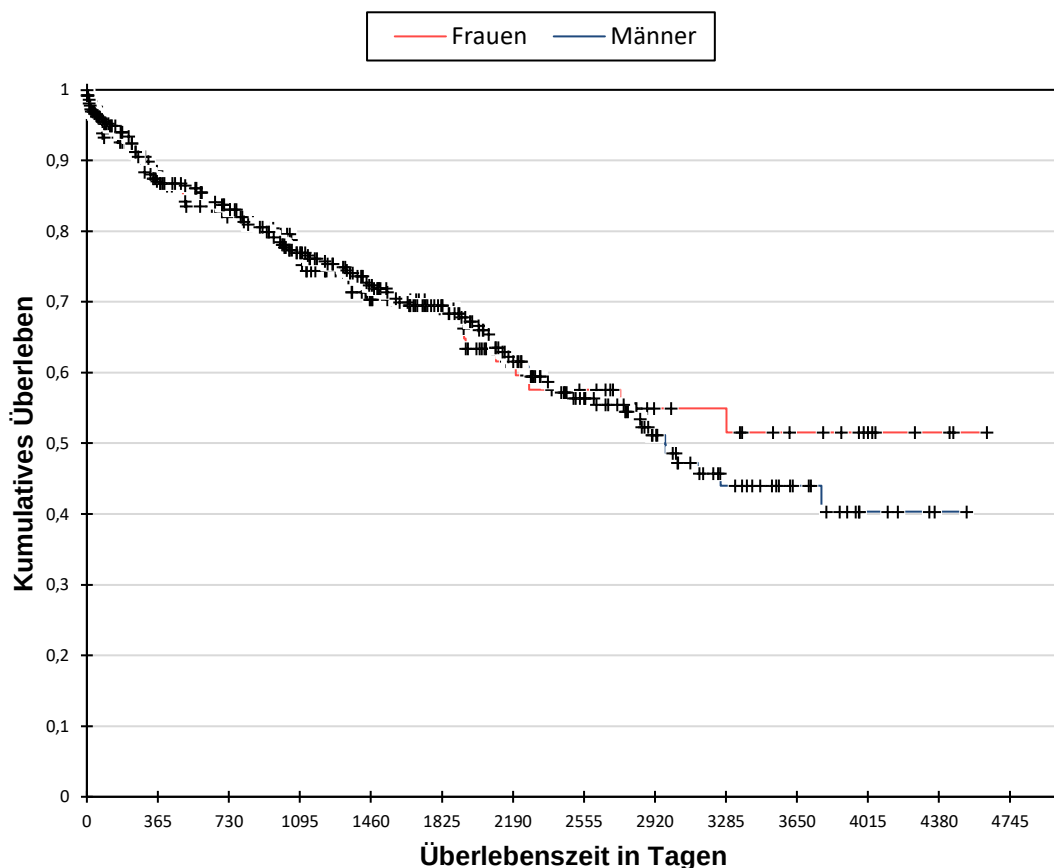
Gefährdete Patienten

569 397 349 287 255 181 126 92 59

Abbildung 5.10: Kaplan-Meier-Kurve und Konfidenzintervalle der PAVK-Subgruppe (n=569) über acht Jahre. (Kreuz= Zensur; rot=95%-Konfidenzintervalle; blau=gefährdete Patienten)

Gesamtüberleben nach Geschlecht

Bei der Auswertung des Gesamtüberlebens nach Geschlecht (Abbildung 5.11) konnte kein signifikanter Überlebensvorteil der 389 Männer gegenüber den 180 Frauen gefunden werden ($p=0,77$). Die 1-JÜR der Männer betrug 86,8 %, die der Frauen 87,8 %. Die 2-JÜR der Männer betrug 83,1 %, die der Frauen 81,3 %. Die 5-JÜR der Männer betrug 69,5 %, die der Frauen 69,1 %. Die kumulative Mortalitätsrate der Männer betrug nach einem Jahr 13,2 %, nach zwei Jahren 16,9 % und nach fünf Jahren 30,5 %. Die kumulative Mortalitätsrate der Frauen lag nach einem Jahr bei 12,2 %, nach zwei Jahren bei 18,7 % und nach fünf Jahren bei 30,9 %. Die mittlere Überlebensdauer der Männer lag bei $2.751,98 \pm 108,99$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [2.538,36 Tage; 2.965,59 Tage]) und die der Frauen bei $2.920,17 \pm 172,88$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [2.581,32 Tage; 3.259,01 Tage]). Der Median der Männer lag bei 2.972 Tagen. Sowohl das 95%-Konfidenzintervall des Medians der Männer als auch der Frauen können nicht angegeben werden.



Gefährdete Patienten

180	126	107	88	63	53	33	26	17	16	11	6	3	0
389	271	242	199	162	128	93	66	42	25	15	5	1	0

Abbildung 5.11: Kaplan-Meier-Kurve der PAVK-Subgruppe (n=569) nach Geschlecht. (Kreuz=Zensur; blau=gefährdete männliche Patienten; rot=gefährdete weibliche Patienten)

Gesamtübersicht des Gesamtüberlebens der PAVK-Gruppe

Die Tabelle 5.14 fasst die Ergebnisse der Überlebens-, Mortalitätsraten und der mittlere Überlebensdauer der gesamten mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt behandelten PAVK-Subgruppe der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes zusammen.

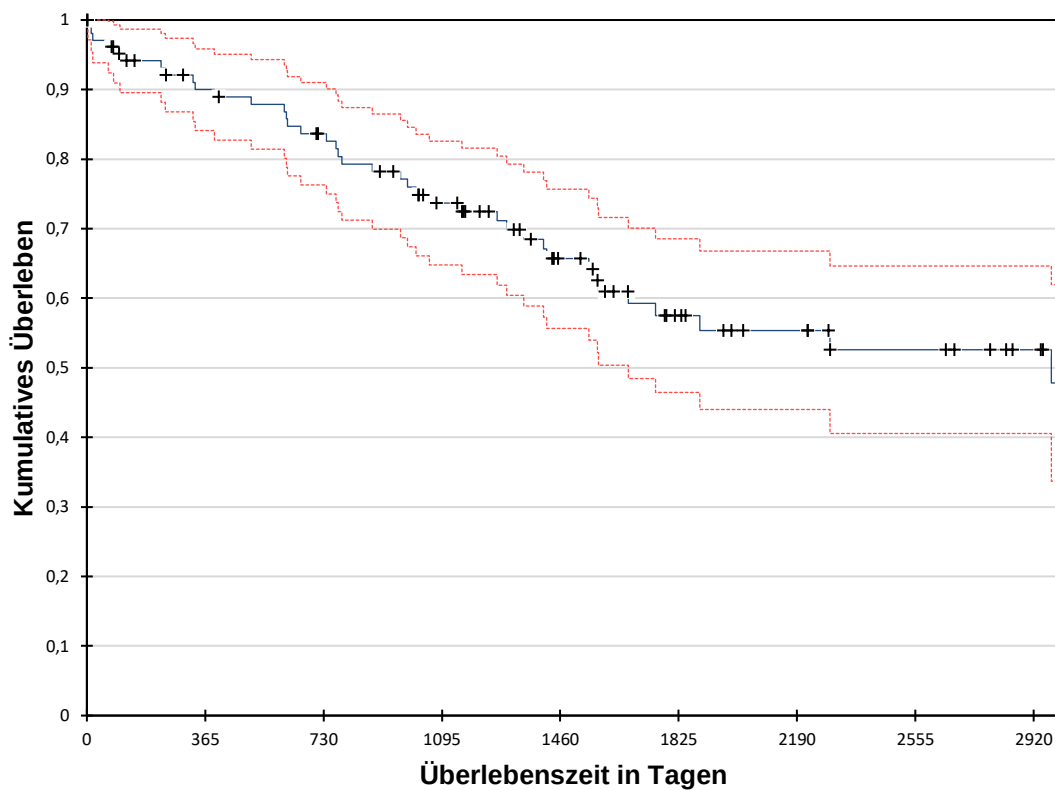
PAVK-Gruppe			
Überlebensraten			
	1-JÜR	2-JÜR	5-JÜR
Gesamt	87,30 %	82,50 %	69,30 %
Männer	86,80 %	83,10 %	69,50 %
Frauen	87,80 %	81,30 %	69,10 %
Mortalitätsraten			
	1-JMR	2-JMR	5-JMR
Gesamt	12,70 %	17,50 %	30,70 %
Männer	13,20 %	16,90 %	30,50 %
Frauen	12,20 %	18,70 %	30,90 %
Mittlere Überlebensdauer			
	Mittlere Überlebensdauer	95%-Konfidenzintervall	
Gesamt	2.829,04 ± 94,33 Tage	2.644,16 Tage; 3.013,91 Tage	
Männer	2.751,98 ± 108,99 Tage	2.538,36 Tage; 2.965,59 Tage	
Frauen	2.920,17 ± 172,88 Tage	2.581,32 Tage; 3.259,01 Tage	

Tabelle 5.14: Übersichtsdarstellung der Überlebens- und Mortalitätsraten, sowie der mittleren Überlebensdauer der PAVK-Gruppe des Patientenkollektives am UKS Homburg. (JMR=Jahresmortalitätsrate; JÜR=Jahresüberlebensrate)

5.4.5 Gesamtüberleben der Dialyseshunt-Gruppe

Gesamte Dialyseshunt-Subgruppe

Die Überlebenszeit des Dialyseshunt-Patientenkollektives ist in Abbildung 5.12 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die 1-JÜR betrug 88,9 %, die 2-JÜR 82,6 % und die 5-JÜR 57,5 %. Die kumulative Mortalitätsrate betrug nach einem Jahr 11,1%, nach zwei Jahren 17,4 % und nach fünf Jahren 42,5 %. Die mittlere Überlebensdauer lag bei $2.530,90 \pm 177,54$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [2.182,93 Tage; 2.878,86 Tage]) und der Median 2.975 Tagen. Das 95%-Konfidenzintervall des Medians kann nicht angegeben werden.



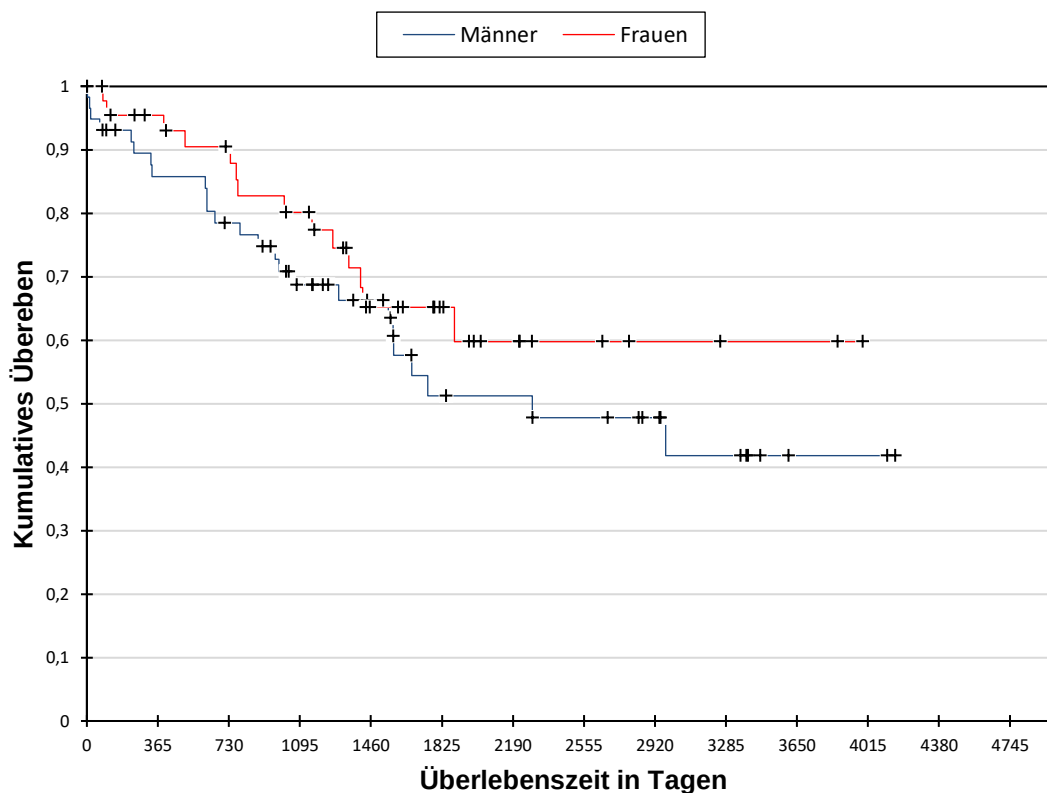
Gefährdete Patienten

107 86 77 62 44 29 23 18 13

Abbildung 5.12: Kaplan-Meier-Kurve und Konfidenzintervalle der Dialyseshunt-Subgruppe (n=107) über acht Jahre. (Kreuz= Zensur; rot=95%-Konfidenzintervalle; blau=gefährdete Patienten)

Gesamtüberleben nach Geschlecht

Bei der Auswertung des Gesamtüberlebens nach Geschlecht (Abbildung 5.13) konnte kein signifikanter Überlebensvorteil der 59 Männer gegenüber den 48 Frauen gefunden werden ($p=0,272$). Die 1-JÜR der Männer betrug 84,0 %, die der Frauen 93,0 %. Die 2-JÜR der Männer betrug 76,6 %, die der Frauen 87,9 %. Die 5-JÜR der Männer betrug 51,2 %, die der Frauen 65,2 %. Die kumulative Mortalitätsrate der Männer betrug nach einem Jahr 16,0 %, nach zwei Jahren 23,4 % und nach fünf Jahren 48,8 %. Die kumulative Mortalitätsrate der Frauen lag nach einem Jahr bei 7,0 %, nach zwei Jahren bei 12,1 % und nach fünf Jahren bei 34,8 %. Die mittlere Überlebensdauer der Männer lag bei $2.413,43 \pm 246,18$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [1.930,93 Tage; 2895,93 Tage]) und die der Frauen bei $2.718,28 \pm 253,99$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [2.220,47 Tage; 3.216,08 Tage]). Der Median der Männer lag bei 2.291 Tagen. Sowohl das 95%-Konfidenzintervall des Medians der Männer als auch der Frauen können nicht angegeben werden.



Gefährdete Patienten

48	39	35	30	19	13	8	5	4	3	3	1	0	0
59	47	43	32	25	16	15	13	10	8	2	2	0	0

Abbildung 5.13: Kaplan-Meier-Kurve der Dialyseshunt-Subgruppe (n=107) nach Geschlecht. (Kreuz=Zensur; blau=gefährdete männliche Patienten; rot=gefährdete weibliche Patienten)

Gesamtübersicht des Gesamtüberlebens der Dialyseshunt-Gruppe

Die Tabelle 5.15 fasst die Ergebnisse der Überlebens-, Mortalitätsraten und der mittlere Überlebensdauer der gesamten mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt behandelten Dialyseshunt-Subgruppe der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes zusammen.

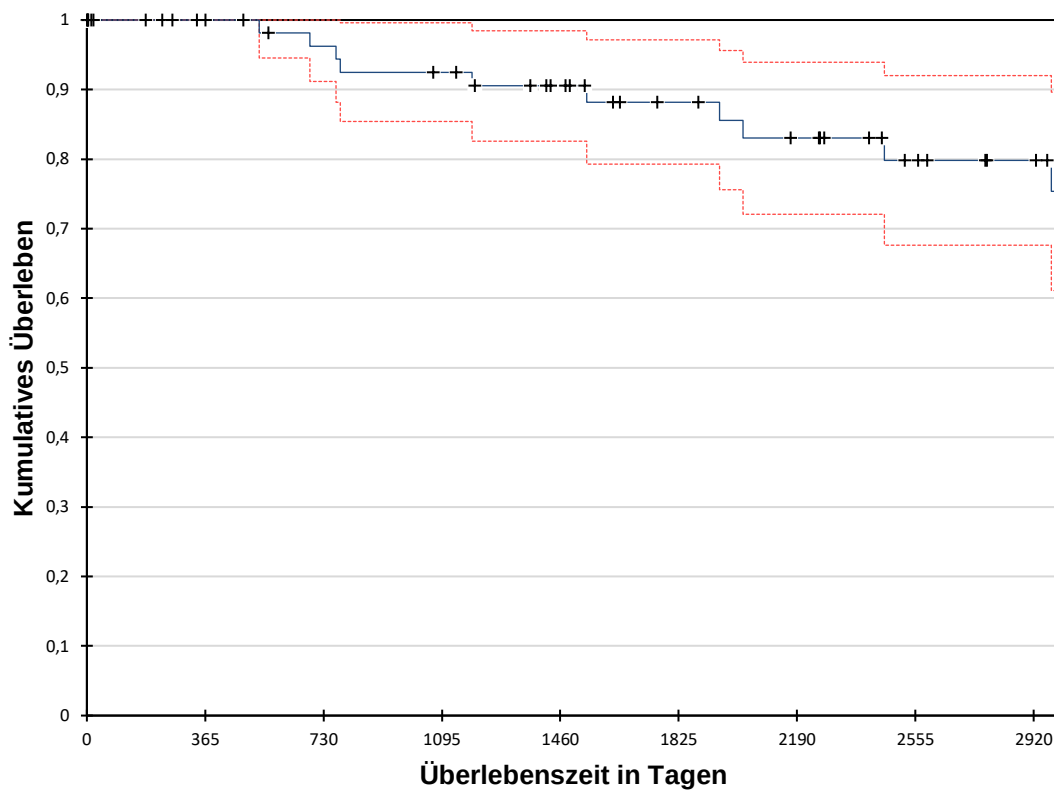
Dialyseshunt-Gruppe			
Überlebensraten			
	1-JÜR	2-JÜR	5-JÜR
Gesamt	88,90 %	82,60 %	57,50 %
Männer	84,00 %	76,60 %	51,20 %
Frauen	93,00 %	87,90 %	65,20 %
Mortalitätsraten			
	1-JMR	2-JMR	5-JMR
Gesamt	11,10 %	17,40 %	42,50 %
Männer	16,00 %	23,40 %	48,80 %
Frauen	7,00 %	12,10 %	34,80 %
Mittlere Überlebensdauer			
	Mittlere Überlebensdauer	95%-Konfidenzintervall	
Gesamt	2.530,90 ± 177,54 Tage	2.182,93 Tage; 2.878,86 Tage	
Männer	2.413,43 ± 246,18 Tage	1.930,93 Tage; 2.895,93 Tage	
Frauen	2.718,28 ± 253,99 Tage	2.220,47 Tage; 3.216,08 Tage	

Tabelle 5.15: Übersichtsdarstellung der Überlebens- und Mortalitätsraten, sowie der mittleren Überlebensdauer der Dialyseshunt-Gruppe des Patientenkollektives am UKS Homburg.

5.4.6 Gesamtüberleben der Nierenarterienstenose-Gruppe

Gesamte Nierenarterienstenose-Subgruppe

Die Überlebenszeit des Nierenarterienstenose-Patientenkollektivs ist in Abbildung 5.14 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die 2-JÜR betrug 94,4 % und die 5-JÜR 88,2 %. Die kumulative Mortalitätsrate betrug nach zwei Jahren bei 5,6 % und nach fünf Jahren bei 11,8 %. Die mittlere Überlebensdauer lag bei $3.914,60 \pm 228,43$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [3.466,89 Tage; 4.362,30 Tage]). Sowohl die 1-JÜR, 1-JMR als auch der Median können nicht angegeben werden.



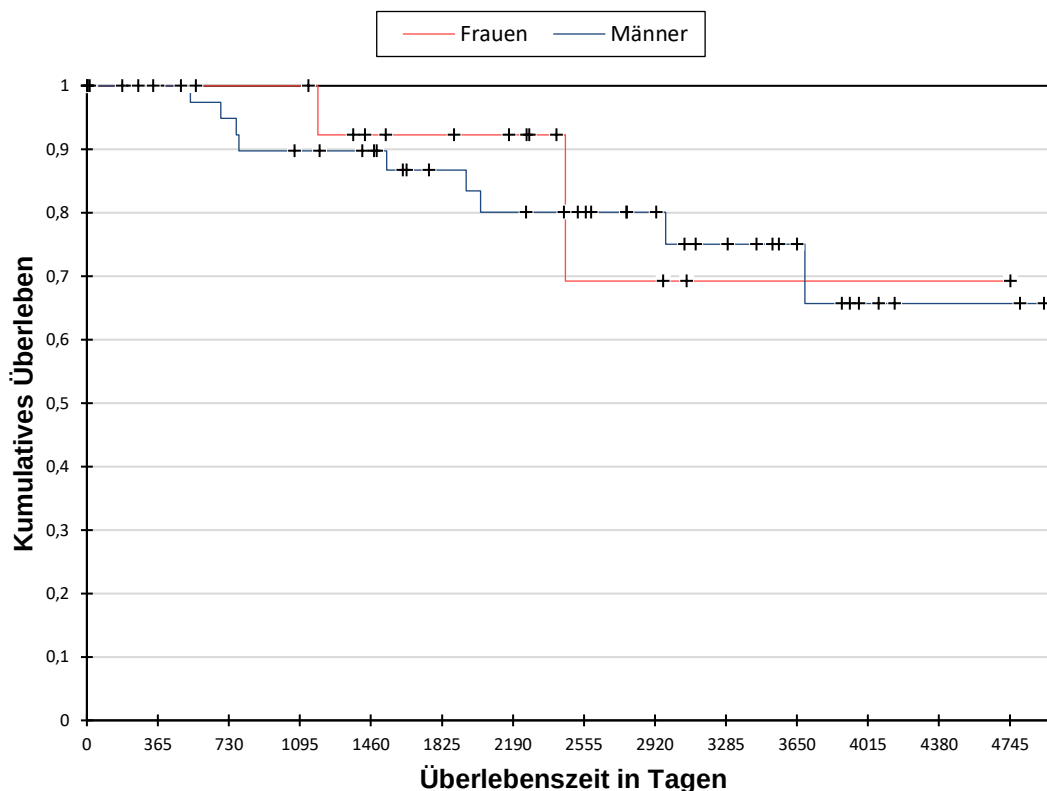
Gefährdete Patienten

68 56 51 48 42 35 31 24 20

Abbildung 5.14: Kaplan-Meier Kurve der Nierenarterienstenose-Subgruppe (n=68) über acht Jahre. (Kreuz= Zensur; rot=95%-Konfidenzintervalle; blau=gefährdete Patienten)

Gesamtüberleben nach Geschlecht

Bei der Auswertung des Gesamtüberlebens nach Geschlecht (Abbildung 5.15) konnte kein signifikanter Überlebensvorteil der 45 Männer gegenüber den 23 Frauen gefunden werden ($p=0,735$). Die 1-JÜR der Männer betrug 97,4 %, die der Frauen kann nicht angegeben werden. Die 2-JÜR der Männer betrug 92,3 %, die der Frauen kann nicht angegeben werden. Die 5-JÜR der Männer betrug 83,4 %, die der Frauen 92,3 %. Die kumulative Mortalitätsrate der Männer lag nach einem Jahr bei 2,6 %, nach zwei Jahren bei 7,7 % und nach fünf Jahren bei 16,6 %. Die kumulative Mortalitätsrate der Frauen betrug nach fünf Jahren 7,7 %. Die mittlere Überlebensdauer der Männer lag bei $3.894,67 \pm 273,52$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [3.358,58 Tage; 4.430,77 Tage]) und die der Frauen bei $2.792,77 \pm 252,83$ Tagen (95%-Konfidenzintervall [2.297,24 Tage; 3.288,30 Tage]). Der Median kann nicht angegeben werden.



Gefährdete Patienten

23	17	14	14	10	9	7	5	3	2	2	2	2	1	0
45	39	37	34	32	26	24	22	17	13	8	4	2	2	0

Abbildung 5.15: Kaplan-Meier-Kurve der NAST-Subgruppe (n=68) nach Geschlecht. (Kreuz=Zensur; blau=gefährdete männliche Patienten; rot=gefährdete weibliche Patienten)

Gesamtübersicht des Gesamtüberlebens der NAST-Gruppe

Die Tabelle 5.16 fasst die Ergebnisse der Überlebens-, Mortalitätsraten und der mittlere Überlebensdauer der gesamten mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt behandelten NAST-Subgruppe der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes zusammen. Die Darstellung der Jahresüberlebensraten und Jahresmortalitätsraten der Frauen waren aufgrund der kleinen Stichprobengrößen teilweise nicht möglich.

Nierenarterienstenose-Gruppe			
Überlebensraten			
	1-JÜR	2-JÜR	5-JÜR
Gesamt	nicht darstellbar	94,40 %	88,20 %
Männer	97,40 %	92,30 %	83,40 %
Frauen	nicht darstellbar	nicht darstellbar	92,30 %
Mortalitätsraten			
	1-JMR	2-JMR	5-JMR
Gesamt	nicht darstellbar	5,60 %	11,80 %
Männer	2,60 %	7,70 %	16,60 %
Frauen	nicht darstellbar	nicht darstellbar	7,70 %
Mittlere Überlebensdauer			
	Mittlere Überlebensdauer	95%-Konfidenzintervall	
Gesamt	3.914,60 ± 228,43 Tage	3.466,89 Tage; 4.362,30 Tage	
Männer	3.894,67 ± 273,52 Tage	3.358,58 Tage; 4.430,77 Tage	
Frauen	2.792,77 ± 252,83Tage	2.297,24 Tage; 3.288,30 Tage	

Tabelle 5.16: Übersichtsdarstellung der Überlebens- und Mortalitätsraten, sowie der mittleren Überlebensdauer der NAST-Gruppe des Patientenkollektives am UKS Homburg. (JMR=Jahresmortalitätsrate; JÜR=Jahresüberlebensrate)

5.4.7 Gesamtübersicht des Überlebens der drei veranschaulichten Gruppen

PAVK-Gruppe			
Überlebensraten			
	1-JÜR	2-JÜR	5-JÜR
Gesamt	87,30 %	82,50 %	69,30 %
Männer	86,80 %	83,10 %	69,50 %
Frauen	87,80 %	81,30 %	69,10 %
Mortalitätsraten			
	1-JMR	2-JMR	5-JMR
Gesamt	12,70 %	17,50 %	30,70 %
Männer	13,20 %	16,90 %	30,50 %
Frauen	12,20 %	18,70 %	30,90 %
Dialyseshunt-Gruppe			
Überlebensraten			
	1-JÜR	2-JÜR	5-JÜR
Gesamt	88,90 %	82,60 %	57,50 %
Männer	84,00 %	76,60 %	51,20 %
Frauen	93,00 %	87,90 %	65,20 %
Mortalitätsraten			
	1-JMR	2-JMR	5-JMR
Gesamt	11,10 %	17,40 %	42,50 %
Männer	16,00 %	23,40 %	48,80 %
Frauen	7,00 %	12,10 %	34,80 %
Nierenarterienstenose-Gruppe			
Überlebensraten			
	1-JÜR	2-JÜR	5-JÜR
Gesamt	nicht darstellbar	94,40 %	88,20 %
Männer	97,40 %	92,30 %	83,40 %
Frauen	nicht darstellbar	nicht darstellbar	92,30 %
Mortalitätsraten			
	1-JMR	2-JMR	5-JMR
Gesamt	nicht darstellbar	5,60 %	11,80 %
Männer	2,60 %	7,70 %	16,60 %
Frauen	nicht darstellbar	nicht darstellbar	7,70 %

Tabelle 5.17: Übersichtsdarstellung der Überlebens- und Mortalitätsraten der PAVK-, Dialyseshunt- und NAST-Gruppe.

Die Tabelle 5.17 fasst die Ergebnisse der Überlebens-, Mortalitätsraten und der mittlere Überlebensdauer der drei analysierten Subgruppen der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes zusammen.

5.5 Dosisberechnung bei Erstintervention

5.5.1 Datenerhebung

Insgesamt wurden 486 Patienten bei Erstintervention nur mit dem Paclitaxel-beschichteten Ballon „Elutax-SV“ behandelt (Abbildung 5.16). 312 Patienten (64,2 %) waren männlich und 174 Patienten (35,8 %) weiblich. Daten zur Dosisberechnung zum Zeitpunkt der Erstintervention fehlten jeweils bei einer lebenden Patientin und einem verstorbenen Patienten der PAVK-Subgruppe. Somit flossen Daten von insgesamt 484 Patienten (311 Männern, 173 Frauen) zur Dosisberechnung ein. Hierbei handelte es sich um 298 Patienten (208 Männer, 90 Frauen) der PAVK-Subgruppe, 99 Patienten (53 Männer, 46 Frauen) der Dialyseshunt-Subgruppe, 61 Patienten (39 Männer, 22 Frauen) der NAST-Subgruppe, 13 Patienten (6 Männer, 7 Frauen) der viszeralen AVK-Subgruppe, fünf Patienten (2 Männer, 3 Frauen) der Leberinterventions-Subgruppe sowie acht Patienten (3 Männer, 5 Frauen) der Subgruppe der individuellen Heilversuche.

Zehn Patienten der PAVK-Gruppe konnten gleichzeitig anderen Subgruppen zugeordnet werden. Diese wurden zur Berechnung der Dosis und in diesem Schaubild nur zur PAVK-Subgruppe gezählt. Hierbei handelte es sich um sechs Patienten der Dialyseshunt-Subgruppe, drei Patienten der NAST- und einen Patienten der viszeralen AVK-Subgruppe. Die genaue Anzahl der Elutax-behandelten Patienten der jeweiligen Subgruppe stehen in Klammern.

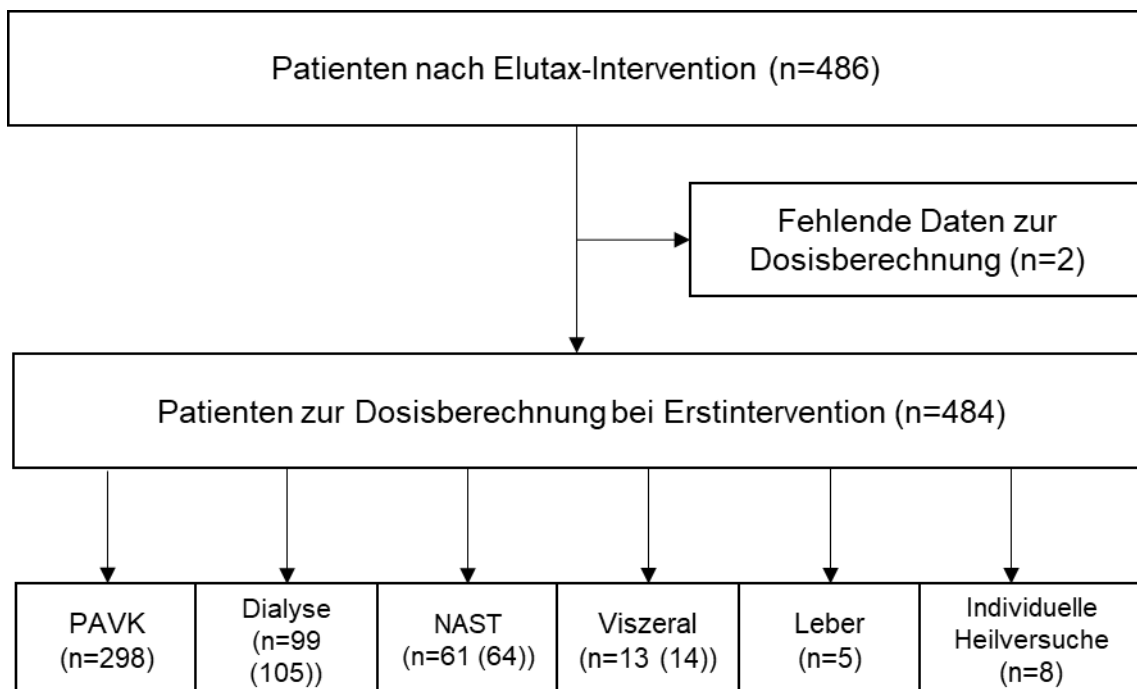


Abbildung 5.16: Patienten nach alleiniger Elutax-Intervention zur Dosisberechnung bei Erstintervention

Zum Zeitpunkt der Erstintervention erhielten die nur mit dem Paclitaxel-beschichteten Ballon „Elutax-SV“ behandelten Patienten eine durchschnittliche Paclitaxel-Konzentration von $3093,155 \pm 2359,276 \mu\text{g}$ (Tabelle 5.18). Die minimale Paclitaxel-Konzentration betrug $414,690 \mu\text{g}$, die maximale $14514,158 \mu\text{g}$. Folgenden Tabellen zeigen die verabreichten Paclitaxel-Konzentrationen der jeweiligen Subgruppen.

Gruppe	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Elutax	484	414,690	14514,158	3093,155	2359,276
PAVK	298	414,690	14514,158	3494,044	2521,415
Dialyse	105	552,920	11058,406	3412,703	1963,465
NAST	64	414,690	2764,602	879,381	417,224
Viszeral	14	414,690	3317,522	1183,842	796,061
Leber	5	967,611	9123,185	4948,637	3176,887
Individuelle Heilversuche	8	2073,451	9399,645	4432,002	2380,62

Tabelle 5.18: Verabreichtes Paclitaxel-Konzentrationen (μg) bei Erstintervention der Elutax-behandelten Patienten. (SD=Standardabweichung)

Gruppe	Anzahl	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Elutax	484	414,690	14514,158	3093,155	2359,276
PAVK	298	414,690	14514,158	3494,044	2521,415
Dialyse	99	552,920	9814,335	3354,244	1850,770
NAST	61	414,690	2764,602	887,506	425,010
Viszeral	13	414,690	3317,522	1179,209	828,370
Leber	5	967,611	9123,185	4948,637	3176,887
Individuelle Heilversuche	8	2073,451	9399,645	4432,002	2380,62

Tabelle 5.19: Verabreichte Paclitaxel-Konzentration (μg) bei Erstintervention der Elutax-behandelten Patienten: Hier Darstellung der korrigierten Subgruppen (Subgruppengröße-PAVK-Patienten=korrigierte Subgruppengröße). (SD=Standardabweichung)

5.6 Univariate Cox-Regressionsanalyse der PAVK-Gruppe

Allgemein		
Patientenzahl	298	
Männer	208 (69,80 %)	
Frauen	90 (30,20 %)	
Verstorbene Patienten	101 (33,90 %)	
Überlebenszeit in Tagen	1.223,99 ± 1.175,98	
Überlebenszeit in Monaten	40,21 ± 38,64	
Durchschnittsalter bei Erstintervention	71,51 ± 11,11 Jahre	
Durchschnittliche Wirkstoffkonzentration bei Erstintervention	3.494,04 ± 2.521,41 µg	
Kritische Extremitätenischämie (CLI)	189 (63,40 %)	
Vaskuläre Risikofaktoren	Häufigkeiten	Relativ
Arterielle Hypertonie	241	80,90 %
Hyperlipidämie	150	50,30 %
Diabetes mellitus	175	58,70 %
Nikotinabusus	114	38,30 %
Komorbiditäten		
Niereninsuffizienz	123	41,30 %
Herzinsuffizienz	141	47,30 %
Koronare Herzerkrankung	129	43,30 %

Tabelle 5.20: Darstellung der nur mit dem Paclitaxel-beschichteten Ballon „Elutax“ behandelten Patienten der PAVK-Subgruppe

Tabelle 5.20 veranschaulicht die 298 nur mit dem Paclitaxel-beschichteten Ballon „Elutax“ behandelten Patienten der PAVK-Subgruppe bei Erstintervention. Hierbei handelte es sich um 208 Männer (69,80 %) und 90 Frauen (30,20 %). 101 Patienten (33,90 %) sind verstorben. Das durchschnittliche Alter bei Erstintervention lag in diesem Patientenkollektiv bei 71,51 ± 11,11 Jahren. Die verabreichte Wirkstoffdosis bei Erstintervention betrug 3.494,04 ± 2.521,41 µg.

Vaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten

Arterielle Hypertonie lag bei 241 Patienten (80,90 %) vor (Tabelle 5.20). Diabetes mellitus wurde bei 175 Patienten (58,70 %) erfasst. Nikotinabusus lag bei 114 Patienten (38,30 %) vor. Niereninsuffizienz waren 123 Patienten (41,30 %). 141 Patienten (47,30 %) litten unter Herzinsuffizienz. Eine koronare Herzerkrankung wurde bei 129 Patienten (43,30 %) diagnostiziert. Unter einer kritischen Extremitätenischämie (CLI) litten 189 Patienten (63,40 %).

Variablen in der Gleichung								
	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
							Untere	Obere
Gesamtkonzentration bei Erstintervention (µg)	0,000	0,000	1,779	1	0,182	1,000	1,000	1,000

Tabelle 5.21: Univariable Cox-Regression der nur mit dem Paclitaxel-beschichteten Ballon „Elutax“ behandelten Patienten der PAVK-Subgruppe bei Erstintervention. Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics durch Sebastian Wasenberg. (Exp(B)=Hazard ratio (HR)).

Die univariate Cox-Regressionsanalyse identifizierte die eingebrachte Wirkstoffkonzentration von Paclitaxel im Rahmen der Erstintervention (HR, 1,00; 95% CI, 1,00 - 1,00; p=0,182) nicht als Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten.

6 Diskussion

Seit der Veröffentlichung einer Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien im Dezember 2018, bei der sich Hinweise auf eine erhöhte zwei- und fünf-Jahres Mortalität nach Angioplastie der femoropoplitealen Arterien unter Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten (PCDs) ergaben, steht im Vergleich zu unbeschichteten Medizinprodukten eine mögliche Mortalitätssteigerung durch die Verwendung von PCDs bei PAVK im Raum (Katsanos et al., 2018).

Im Juli 2023 nahm die Food and Drug Administration (FDA) letztmals Stellung bezüglich der vermuteten späten Mortalitätssteigerung nach Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten. Als Grundlage dienten die Ergebnisse mehrerer randomisierter kontrollierter Studien. In diesen Studien wurden die Patienten zwischen zwei und fünf Jahren nachverfolgt (Health, 2023). Genauer überprüft wurden unter anderem die SWEDEPAD-Studie Zwischenanalyse (Nordanstig et al., 2020), die VOYAGER PAD-Studie (Bonaca et al., 2020), die deutsche BARMER-Überholungsstudie (Behrendt et al., 2020), die USA Veterans Health Administration Studie (Gutierrez et al., 2021) und die Medicare SAFE-PAD-Studie (Secemsky et al., 2022). Hierbei handelte es sich um Studien unterschiedlichen Studiendesigns (randomisierte kontrollierte Studien, retrospektive und Längsschnittstudien). Die mediane Nachbeobachtungszeit dieser Studien betrug 1,7 bis 3,5 Jahre. Letztlich wurde bei diesen qualitativ hochwertigen Studien kein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten und einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos beobachtet (Health, 2023). Folglich sprach sich die FDA klar gegen das Vorliegen eines kausalen Zusammenhangs aus und PCDs werden seitens der FDA weiterhin als sichere und effektive Medizinprodukte beurteilt.

Die von uns an einem Patientenkollektiv der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführte retrospektive Studie bekräftigt diese Einschätzung. Neben der Gesamtheit der Patienten wurden sechs Subgruppen untersucht. Hierbei handelte es sich um Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Patienten mit dysfunktionalen Dialyseshunt, Patienten mit Nierenarterienstenosen inklusive nierentransplantierter Patienten, Patienten mit viszeraler arterieller Verschlusskrankheit, Patienten nach Lebertransplantation und TIPS-Anlage und eine Gruppe individueller Heilversuche. Eine statistische Auswertung war in drei dieser Subgruppen, nämlich der PAVK-, Dialyse- und in der NAST-Gruppe möglich. Für diese Krankheitsbilder wurde die jeweiligen 1-, 2- und 5-Jahres-Mortalitätsraten der einzelnen Subgruppen erhoben. Für die Subgruppe der PAVK-Patienten wurde zusätzlich eine Cox-Regressionsanalyse in Bezug auf die Menge an bei der Erstintervention eingesetztem Paclitaxel durchgeführt.

6.1 Vergleich der Überlebens- und Mortalitätsraten und Einflussfaktoren

Mortalitätsvergleich der PAVK-Gruppe

Durch Kaplan-Meier-Analyse wurden Überlebens- und Mortalitätsraten des PAVK-Patientenkollektivs der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes ermittelt. Die 1-Jahresüberlebensrate betrug 87,3 % (n=397/569, 69,77 %), die 2-Jahresüberlebensrate 82,5 % (n=349/569, 61,3 %) und die 5-Jahresüberlebensrate 69,3 % (n=181/569, 31,8 %). Die kumulative Mortalitätsrate lag nach einem Jahr bei 12,7 %, nach zwei Jahren bei 17,5 % und nach fünf Jahren bei 30,7 %. Bei der Auswertung des Gesamtüberlebens nach Geschlecht konnte kein signifikanter Überlebensvorteil der 389 Männer gegenüber den 180 Frauen gefunden werden (p=0,77).

Anhand des Patientenkollektivs der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes konnte keine Vergleichsgruppe, die nur eine Angioplastie mit einem unbeschichteten Medizinprodukt erhielt, ermittelt werden. Letztlich können die Überlebens- und Mortalitätsraten aber mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden und so beispielsweise Aussagen über die Qualität der erfolgten endovaskulären Interventionen getroffen werden. Limitiert werden diese Aussagen durch die Heterogenität des Patientenpools durch vorliegende Komorbiditäten, erfolgte Interventionen oder verschieden durchgeführte Nachsorgeprogramme.

In Katsanos Metaanalyse wurden insgesamt 28 randomisierte, kontrollierte Studien mit einer Gesamtzahl von 4663 Patienten hinsichtlich der Sicherheit von Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten bei endovaskulären Interventionen der femoropoplitealen Arterien analysiert (Katsanos et al., 2018). Nach einem Jahr ergab sich kein Hinweis auf eine Mortalitätssteigerung bei einem mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt behandelten Patienten gegenüber einem mit einem unbeschichteten Medizinprodukt behandelten Patienten (n=4432; 2,3 % vs. 2,3 %; relatives Risiko (RR): 1,08 (95% CI, 0,72 – 11,61) (Katsanos et al., 2018). Bei der Analyse über einen Zeitraum von zwei Jahren und fünf Jahren wurde dagegen eine Erhöhung der Mortalitätsraten nach Angioplastie mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt beobachtet. Zur Auswertung der Mortalität nach zwei Jahren wurden 12 der ursprünglichen 28 randomisierten, kontrollierten Studien herangezogen. Die 2-Jahresmortalitätsrate betrug in der Gruppe der mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt behandelten Patienten (n=1397) 7,2 % und in der Kontrollgruppe (n=919) 3,8 %. Dies entspricht einem absoluten Risikounterschied von 3,5 %. Zur Analyse der 5-Jahresmortalitätsrate wurden insgesamt drei randomisierte, kontrollierte Studien herangezogen. Die 5-Jahresmortalitätsrate betrug in der Gruppe der mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt behandelten Patienten (n=529) 14,7 % und in der

Kontrollgruppe (n=334) 8,1 %. Dies entspricht einem absoluten Risikounterschied von 7,2 % und somit einer Steigerung des Risikos im Vergleich zu den Beobachtungen nach zwei Jahren.

Die in dieser Untersuchung bestimmte 5-Jahresmortalitätsrate ist mit 30,7 % vordergründig mehr als doppelt so hoch wie die in der Metaanalyse von Katsanos et al. bestimmte 5-Jahresmortalitätsrate von 14,7 %. Allerdings ist ein Vergleich mit unserer retrospektiven Studie statistisch gesehen problematisch. Dies liegt zum einem am unterschiedlichen Studiendesign. Während unsere Studie auf retrospektiv erhobenen Daten basiert, führten Katsanos et al. eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien durch, deren Wertigkeit höher einzuschätzen ist. Ein weiterer Grund für die eingeschränkte Vergleichbarkeit liegt in der Unvollständigkeit der zur Verfügung stehenden Daten bzw. der unterschiedlichen Auswertung. Für die Metaanalyse von Katsanos et al. lagen Daten für alle evaluierten 529 Patienten nach fünf Jahren vor, während in unserer Studie zur Ermittlung der 5-Jahresmortalitätsrate nur vollständige Daten für 181 von 569 Patienten zur Verfügung standen. Dies entspricht einem Anteil von 31,8 % der ursprünglichen Patientenzahl. Je geringer dieser Anteil ist, desto ungenauer werden die durch eine Kaplan-Meier-Methode getroffenen Aussagen. Zudem mussten bis zu diesem Zeitpunkt aufgrund mangelnder Nachverfolgbarkeit 259 Patienten zensiert werden. Dies entspricht einem Anteil von 45,5 % der anfänglichen Patientenanzahl. Infolge dessen wird die 5-Jahresmortalitätsrate in unserer Studie ungenauer und wahrscheinlich deutlich überschätzt. Insgesamt wurden aber von Katsanos et al. anfangs, d.h. nach einem Jahr noch 4432 Patienten in die Studie eingeschlossen. Informationen zur medizinischen Historie der ca. 3900 Patienten, die nach fünf Jahren nicht in die Berechnung der Mortalitätsrate eingehen, liegen nicht vor. Nach Kaplan-Meier-Auswertung müsste hier zum großen Teil eine Zensierung erfolgen und damit viele Patienten als verstorben gewertet werden.

Zum Vergleich bieten sich daher eher die auch von der FDA für Ihre letzte Beurteilung herangezogenen Studien SWEDEPAD, SAFE-PAD, USA Veterans Health Administration Studie, VOYAGER PAD und BARMER an.

SWEDEPAD zeigte als multizentrische, prospektive, randomisierte klinische Studie mit dem primären Endpunkt der Gesamtmortalität keinen signifikanten Unterschied der Gesamtmortalität zwischen den Interventionsgruppen mit (n=1149) und ohne PCDs (n=1140) während einer Nachbeobachtungszeit von 1 bis 4 Jahren (Nordanstig et al., 2020). Die 1-Jahresmortalität lag in der mit PCDs behandelten Patientengruppe bei 10,2 % und somit vergleichbar zur 1-Jahresmortalität von 12,7 % der vorliegenden Studie.

In der retrospektiven U.S. Veterans Health Administration Studie wurden aus Daten von 10.505 Patienten ebenfalls Mortalitätsraten/Überlebensraten zweier Kohorten berechnet.

Allerdings waren die Kohortengrößen nicht identisch. Die mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt behandelten Patienten (PCD-behandelten Patienten) umfassten insgesamt 2.265 Patienten (21,6 %) und die mit einem unbeschichteten Medizinprodukt behandelten Patienten (Nicht-PCD-behandelten Patienten) 8.240 Patienten (78,4 %). Die 2-Jahresüberlebensraten lagen bei PCD-behandelten Patienten bei 77,4 % und bei Nicht-PCD-behandelten Patienten bei 79,7%. Die 3-Jahresüberlebensraten betrugen 70,7 % und 71,8 %, sodass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen identifiziert werden konnte ($p=0,1732$) (Gutierrez et al., 2021). Wissenschaftlich betrachtet, ist diese Studie allerdings auch nur bedingt zum Vergleich mit dieser Untersuchung geeignet. Zum einen sind die Gruppengrößen unterschiedlich. Während in der vorliegenden retrospektiven Studie 569 PAVK-Patienten (68,37 % männlich, 31,63 % weiblich) untersucht wurden, wurden in der U.S. Veterans Health Administration Studie insgesamt 10.505 Patienten eingeschlossen, wovon lediglich 2.265 PCD-behandelte Patienten waren. Zum anderen war die Geschlechtsverteilung in der Studie ungleich. In der Gruppe der PCD-behandelten Patienten handelte es sich nämlich bei 97,9 % um männliche Patienten. Auch unterschieden sich die Gruppen hinsichtlich vorhandener Komorbiditäten. Ferner war der Anteil derer Patienten, die unter einer kritischen Extremitätenischämie litten, in der vorliegenden retrospektiven Studie mit insgesamt 56,41 % der Patienten höher als in der U.S. Veterans Health Administration Studie mit 42,3 % der Patienten. Vergleicht man die beiden Studien dennoch hinsichtlich der ermittelten Jahresüberlebensraten, so waren die 2-Jahresüberlebensrate von 82,5 % und die 3-Jahresüberlebensrate von 76,7 % in der vorliegenden retrospektiven Studie höher. Somit hat unser Patientenkollektiv länger überlebt. Des Weiteren wurden im Rahmen dieser retrospektiven Studie wie bereits dargestellt die Überlebensraten aufgrund des Zensierungsmusters unterschätzt. Mögliche Unterschiede hinsichtlich des Überlebens der Patienten könnten durch eine unterschiedliche Verteilung der Komorbiditäten und andere Gewichtung der PAVK-Stadien erklärt werden. Beispielsweise kann bei einem höheren Anteil an Patienten, die an einem fortgeschrittenen PAVK-Stadium leiden, auch mit höheren Mortalitätsraten gerechnet werden (Reinecke et al., 2015a). Möglicherweise kann auch die Qualität der durchgeführten Intervention selbst für die Unterschiede ausschlaggebend gewesen sein.

Unklar ist sowohl für die zitierten Untersuchungen als auch für die vorliegende Studie, ob die Patienten nach der endovaskulären Intervention allen Empfehlungen zur Nachbehandlung nachgekommen sind. Hierzu gehört beispielsweise die konsequente Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, Statinen und die weitere Einstellung möglicher Atherosklerose fördernder Risikofaktoren. Im Rahmen dieser Studie konnten keine Daten zur Art oder Effektivität der Nachbehandlung erhoben werden.

Eine optimale Datenlage sichert allein eine prospektive Untersuchung, mit randomisiertem, verblindetem Studiendesign, bei dem Störfaktoren möglichst vermieden, aber wenigstens erhoben werden. In diesem Rahmen würde auch die Festlegung eines Nachbehandlungskonzeptes erfolgen, das in regelmäßigen Abständen überprüft werden müsste.

Auch in den Langzeitdaten randomisierter, kontrollierter Studien, die von der FDA nicht zur Beurteilung herangezogen wurden oder zum damaligen Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung standen, zeigte sich kein Hinweis auf einen Unterschied der 5-Jahresüberlebensraten nach Behandlung mit und ohne PCB. Die 5-Jahresüberlebensraten der Patienten der EffPac-Studie lag bei 88,5 % (Teichgräber et al., 2022), und die der AcoArt I-Studie bei 82,7 % (Xu et al., 2021). Auch im Jahr 2024 veröffentlichte randomisierte, kontrollierte Studien und Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien unterstreichen die Sicherheit Paclitaxel-beschichteter Medizinprodukte und stellen die Korrektheit des von Katsanos et al. ermittelten späten Mortalitätssignals in Frage (Briody et al., 2024; Hausegger et al., 2024). So untersuchte die prospektive, randomisierte, multizentrums-übergreifende, einfach verblindete ILLUMENATE Pivotal Studie beispielsweise insgesamt 300 Patienten und randomisierte sie 2:1 in eine PCD-Interventionsgruppe (Paclitaxel-beschichteter Ballon Stellarex®) und PTA-Gruppe. Das mittlere Alter der Patienten betrug $68,8 \pm 10,2$ Jahre. Durch Kaplan-Meier-Analyse wurde eine 5-Jahresüberlebensrate von 80,1 % in der Stellarex-Interventionsgruppe und 80,2 % in der PTA-Gruppe ermittelt. Die Überlebensraten unterschieden sich auch hier nicht statistisch signifikant ($p=0,980$) (Krishnan et al., 2024), und sind damit höher als für die dargestellte retrospektive Studie.

In Zusammenschau kann festgehalten werden, dass die von uns ermittelten Überlebens- und Mortalitätsraten zwar mit anderen publizierten Studien vergleichbar sind, allerdings ist unsere 5-Jahresüberlebensrate von 69,3 % niedriger als in den meisten publizierten Studien.

Dosisabhängige Mortalitätssteigerung in der PAVK- Gruppe

Aus dem gesamten Patientenkollektiv wurde ein Teil der PAVK-Subgruppe (insgesamt 298 Patienten, mittleres Alter bei Erstintervention $71,51 \pm 11,11$ Jahren, 208 männliche Patienten (69,80 %), 101 Verstorbene (33,90 %)) mittels univariater Cox-Regressionsanalyse hinsichtlich eines möglichen Einflussfaktors der Anfangsdosis von Paclitaxel auf das Gesamtüberleben analysiert.

Unsere Analysen zeigten durch univariate Cox-Regressionsanalyse keinen Einfluss der eingebrachten Wirkstoffkonzentration von Paclitaxel im Rahmen der Erstintervention (Hazard Ratio (HR), 1,00; 95%-Konfidenzintervall (CI), 1,00 - 1,00; $p=0,182$) auf das Überleben der Patienten. Während eine univariate Cox-Regressionsanalyse einer Arbeitsgruppe um Heo, denen Daten von insgesamt 225 PAVK-Patienten zur Verfügung standen, keinen Hinweis auf den Einfluss der anfänglich eingebrachte Paclitaxel-Dosis auf die Gesamtmortalität lieferte (HR, 1,032; 95% CI, 0,996 - 1,073; $p=0,1238$), wurde aber durch multivariate Cox-Regressionsanalyse ein als gering beurteilter statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamtdosis von Paclitaxel (mg) (HR, 1,040; 95% CI, 1,006 - 1,074; $p=0,0210$) und der Gesamtmortalität gefunden (Heo et al., 2021). Das Alter der eingeschlossenen Patienten betrug in dieser Untersuchung 71 ± 9 Jahre, 81 % waren männlich. Insgesamt wurden in dieser Studie 56 Todesfälle (24,89 %) erfasst. Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Anwendungen Paclitaxel-beschichteter Produkte (HR, 2,021; 95% CI, 1,351 - 3,022; $p=0,0006$) und Gesamtmortalität im Rahmen der univariaten Cox-Regressionsanalyse identifiziert. Allerdings wurde dieser Zusammenhang nach Korrektur anderer Einflussfaktoren, wie beispielsweise das Alter und anderer Komorbiditäten, durch multivariate Cox-Regressionsanalyse nicht mehr nachgewiesen (HR, 1,031; 95% CI, 1,006 - 1,074; $p=0,8981$). Die Autoren fanden letztlich mit Hilfe einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse, einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Gesamtmortalität und dem Alter (HR, 1,057; 95% CI, 1,019 – 1,096; $p=0,0032$), und dem Vorliegen einer kritischen Extremitätenischämie (HR, 4,135; 95% CI, 2,171 - 7,875; $p=0,001$).

Eine unabhängige Metaanalyse von 1.980 Patienten mit einem Nachverfolgungszeitraum von bis zu fünf Jahren (Schneider et al., 2019), deren Wertigkeit höher einzustufen ist als die retrospektive Untersuchung von Heo et al. aus dem Jahre 2021, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,731$) zwischen der Höhe der verabreichten Paclitaxel-Dosis und der Sterblichkeit (Überlebensraten der drei Gruppen: 85,8 %, 84,2 % und 88,2 %), wenn die Patienten nach unterschiedlichen Paclitaxel-Dosen stratifiziert wurden (mittlere Dosis der Gruppen: niedrig: 5,019 mg, mittel: 10,008 mg, hoch: 19,978 mg). Assoziiert waren dagegen das Alter der Patienten (HR, 1,056, 95% CI, 1,038 - 1,074; $p<0,001$), die Komorbidität Niereninsuffizienz (HR, 1,840; 95% CI, 1,216 - 2,786; $p=0,004$), die Dialysepflichtigkeit (HR,

2.019; 95% CI, 1.077 - 3.787; $p=0,029$) und der insulinpflichtige Diabetes mellitus (HR, 1.836; 95 % CI, 1.304 - 2.585; $p<0,001$). Ebenso wurde durch gepoolte Daten von zwei randomisierten Studien ($n=331$) durch multivariate Cox-Regression die verabreichte Paclitaxel-Dosis nicht als Prädiktor der Sterblichkeit identifiziert (HR, 1,02, 95% CI, 0,97 - 1,08; $p=0,381$), sondern das Alter (HR, 2,45, 95% CI, 1,37 - 4.38; $p=0,003$) und die Niereninsuffizienz (HR, 2,63; 95% CI, 1,28 - 5,39; $p= 0,009$) (Schneider et al., 2020). Dieses Ergebnis belegt die durch Pathogenese der Erkrankung bedingten Risikofaktoren, deren Folgen und den daraus resultierenden Schweregrad der Grunderkrankung. Zum einen ist die Prävalenz der PAVK altersabhängig und steigt mit dem Lebensalter an (Criqui et al., 1985). Zum anderen zeigt sich für schwerer niereninsuffiziente Patienten eine höhere Prävalenz der PAVK (Garimella et al., 2012). Liegt eine koinzidente Niereninsuffizienz vor, so wird die Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen insgesamt verschlechtert und die Rate des amputationsfreien Überlebens gesenkt (Engelhardt et al., 2012). Außerdem korreliert bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Rate an kardiovaskulären Ereignissen mit der Höhe des HbA1c-Werts. So liegt das relative Sterberisiko nach einer retrospektiven Untersuchung von Zhang et al. bei einem Anstieg des HbA1c um 1 % bei 1,15 (95 % CI 1,11 - 1,20) und für das Auftreten einer PAVK bei 1,29 (95 % CI 1,18 - 1,40) (Zhang et al., 2012).

Weitere Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Nikotinkonsum und Komorbiditäten wie koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz wären allerdings auch als Prädiktoren einer schlechten Prognose und somit Mortalitätssteigerung zu erwarten gewesen (Song et al., 2019). So verschlechtert beispielweise die Koinzidenz einer PAVK und einer koronaren Herzerkrankung die Prognose gegenüber dem singulären Auftreten beider Erkrankungen (Grenon et al., 2013). Zudem haben Patienten mit Herzinsuffizienz und zugleich PAVK mit Claudicatio ein höheres Mortalitätsrisiko als Patienten mit einer alleinigen Herzinsuffizienz (Inglis et al., 2010). Weitere retrospektive erhobene Daten einer großen gesetzlichen Krankenkasse in Deutschland haben anhand eines Kaplan-Meier-Modells gezeigt, dass das 4-Jahres-Mortalitätsrisiko mit den Rutherford-Stadien steigt. Im Stadium 1-3 wurde eine Steigerung um 18,9 %, im Stadium 4 um 37,7 %, im Stadium 5 um 52,2 % und im Stadium 6 um 63,5 % verzeichnet (Reinecke et al., 2015b). Ebenso sind bei Patienten mit symptomatischer PAVK die Mortalitätsraten höher als bei asymptomatischen Patienten.

Auch durch erst kürzlich publizierte Studien wurde kein statistisch signifikanter Einfluss der verabreichten Paclitaxel-Dosis auf das Mortalitätsrisiko nachgewiesen. So wurde durch eine Metaanalyse der Patientendaten aus insgesamt 10 Studien durch Cox-Regression die verabreichte Paclitaxel-Dosis nicht als unabhängiger Prädiktor des Mortalitätsrisikos identifiziert (Parikh et al., 2023). Eine weitere Metaanalyse aus gepoolten Patientendaten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,5769$) zwischen der Höhe der

verabreichten Paclitaxel-Dosis, wenn die Patienten nach unterschiedlichen Paclitaxel-Dosen stratifiziert wurden (mittlere Dosis der Gruppen: niedrig: 0,1-3,2 mg, mittel: 3,3-5,2 mg, hoch: $\geq 5,3$ mg) und der Sterblichkeit nach 5 Jahren (Lyden et al., 2023). Letztlich konnte eine im Jahr 2024 publizierte randomisierte Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der durchschnittlich verabreichten Paclitaxel-Dosis pro Patient zwischen lebenden und verstorbenen Patienten in einem Nachverfolgungszeitraum von bis zu fünf Jahren feststellen (Hausegger et al., 2024).

Die Ergebnisse unserer Untersuchung sind damit konkordant zu neueren, bereits publizierten Untersuchungen zu den Risiken der Anwendung Paclitaxel-beschichteter Ballonkatheter und Stents. In der Zusammenschau lässt sich, letztendlich aufgrund der Inkonsistenz der Ergebnisse und der zahlreichen Kreuzrisiken dennoch vermuten, dass die angewendete Paclitaxelmenge, bzw. die Anzahl der vollführten Eingriffe unter Einsatz Paclitaxel-beschichteter Produkte ein „Surrogatmarker“ für die Schwere der bestehenden PAVK ist.

Mortalitätsvergleich der Dialyseshunt-Gruppe

Zur Auswirkung der Dialysepflichtigkeit bzw. des Vorliegens eines Dialyseshunts auf die Gesamtmortalität nach PCD-basierter Intervention liegen nur wenige Studien, vor allem Langzeitdaten fehlen. Infolge dessen ist eine Beurteilung unserer Ergebnisse mittels eines Literaturvergleichs nur eingeschränkt möglich.

Für die Patienten der Dialyseshunt-Gruppe unserer Studie wurden eine 1-Jahresüberlebensrate von 88,9 %, eine 2-Jahresüberlebensrate von 82,6 % und eine 5-Jahresüberlebensrate von 57,5 % ermittelt. Die kumulative Mortalitätsrate lag nach einem Jahr bei 11,1 %, nach zwei Jahren bei 17,4 % und nach fünf Jahren bei 42,5 % und liegt damit etwas höher als für die Gesamtheit der endovaskulär versorgten Patienten. Dies reflektiert wahrscheinlich die parallel vorliegende Niereninsuffizienz und kann als Folge einer generell schwerer verlaufenden AVK als Ursache interpretiert werden. Während die Mortalität dialysepflichtiger Patienten insgesamt natürlich als hoch einzuschätzen ist, kann aber der Einsatz von Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten zur Angioplastie der femoropoplitealen und/oder infrapoplitealen Arterien bei diesen Patienten gegenüber einer einfachen Angioplastie mit einem unbeschichteten Medizinprodukt deren Sterblichkeit signifikant verringern ($p=0,001$) (Böhme et al., 2024). Die Behandlung mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt kann somit als überlebensrelevant gewertet werden. Dies überrascht insofern nicht, als dass Dialyseshunt-Patienten eine Vielzahl kardiovaskulärer Komplikationen entwickeln können und besonders von Shuntstenosen und Endothelhyperplasien betroffen sind. Allerdings handelt es sich hierbei um erst kürzlich

erstmalig untersuchte und publizierte Zusammenhänge, sodass hierzu weitere Studien wünschenswert sind. Aber höchst wahrscheinlich ähnliche Zusammenhänge zeigen werden.

Frühere Untersuchungen, z. B. eine prospektive, einfach verblindete, randomisierte Studie zur Behandlung dysfunktionaler arteriovenöser Fisteln, zeigten dagegen keine Vorteile hinsichtlich des Überlebens für eine Angioplastie mit Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheters (Holden et al., 2022). Die mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon behandelte Gruppe (n=170) umfasste 65,9 % Männer, 91,2 % litten an arterieller Hypertonie, 54,1 % an Hyperlipidämie und 62,9 % an Diabetes mellitus. Diese Gruppe ist somit annähernd mit unseren Patienten der dysfunktionalen Dialyseshunt vergleichbar (n=107, 55,14 % männlich, 82,24 % arterielle Hypertonie, 51,4 % Hyperlipidämie, 34,58 % Diabetes mellitus). Durch Kaplan-Meier-Analyse wurde bei der 1-Jahresüberlebensrate kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verwendung beschichteter und nicht beschichteter Ballonkatheter nachgewiesen ($p=0,93$). Die 1-Jahresüberlebensrate betrug bei mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon behandelten Patienten 90,6 % und 90,4 % bei mit einem unbeschichteten Ballon behandelten Patienten (n=160). Konsekutiv ist unsere 1-Jahresüberlebensrate von 88,9 % mit dem Ergebnis der Arbeitsgruppe von Holden et al. vergleichbar.

Ebenso wurde durch eine prospektive, randomisierte klinische Studie eine mit der in der vorliegenden retrospektiven Studie vergleichbaren 1-Jahresmortalitätsrate nach Angioplastie mit Paclitaxel-beschichteten Ballon von 10 % festgestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber der 1-Jahresmortalitätsrate nach Angioplastie mit unbeschichteten Ballons wurde auch hier nicht ermittelt ($p=0,75$) (Therasse et al., 2021).

Eine Metaanalyse von Dinh et al. untersuchte das Risiko der Gesamtmortalität bei Dialysepatienten nach Angioplastie mit PCBs gegenüber unbeschichteten Ballons. Die gepoolte mittlere Nachbeobachtungszeit war 13,5 Monate. Nach dieser Zeit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen gezeigt werden. Die Gesamtmortalität betrug in der PCB-Gruppe 13,8 % und in der Kontrollgruppe 11,2 % (Dinh et al., 2019). Die 1-Jahresmortalitätsrate von 11,1% der vorliegenden retrospektiven Studie ist nur gering niedriger als in der Metaanalyse von Dinh et al.

Daten zur 2-Jahresmortalitätsrate nach Behandlung dysfunktionaler arteriovenöser Fisteln mittels Paclitaxel-beschichteten Ballons gegenüber einer Angioplastie mit einem unbeschichteten Ballon lieferte eine Arbeitsgruppe um Trerotola (Trerotola et al., 2020). Die Mortalitätsrate nach zwei Jahren betrug in der mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon behandelten Gruppe (n=141) 23 % und in der Kontrollgruppe (n=144) 18 %. Hierbei wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,27$), ebenso bei den Todesursachen beider Gruppen. Vergleicht man dies mit der in unserer Studie bestimmten 2-Jahresmortalität

von 17,4 %, so zeigt sich hier eine geringere Rate, analog zu der in der Kontrollgruppe der oben genannten Studie.

Auch eine erst kürzlich publizierte multizentrische, randomisierte Studie ermittelte keinen statistisch signifikanten Unterschied der Sterblichkeit ein oder zwei Jahre nach Behandlung dysfunktionaler arteriovenöser Fisteln mittels eines Paclitaxel-beschichteten Ballons gegenüber einem unbeschichteten Ballon (Moreno-Sánchez et al., 2024).

In Zusammenschau lässt sich feststellen, dass unsere ermittelten Mortalitätsraten mit anderen publizierten Studien vergleichbar sind und sich somit auf den ersten Blick keine Hinweise auf Qualitätsunterschiede bei der Behandlung dysfunktionaler arteriovenöser Fisteln ergeben. Insgesamt ist die aktuelle Studienlage mit primärem Endpunkt der Mortalität nach Angioplastie mit Paclitaxel-beschichteten Ballons aber eher unzureichend. Viele Studien leisten eher einen Beitrag zur Beurteilung der Vorteile von Paclitaxel-beschichteten Ballons gegenüber einer herkömmlichen Behandlung dysfunktionaler arteriovenöser Fisteln mittels unbeschichteter Ballons. Zu den sekundären Endpunkten dieser Studien zählt oft die Gesamtmortalität ein Jahr nach der Angioplastie mit dem jeweiligen Medizinprodukt, zur Evaluation möglicher Unterschiede in der Sicherheit. Über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren hinausgehende Langzeitdaten zur Bewertung einer späten Mortalitätssteigerung liegen nach dem aktuellen Stand der Forschung noch nicht bzw. nicht ausreichend vor.

6.2 Einschränkungen der Studie

Subgruppenunterteilung und Subgruppengröße

Aufgrund der kleinen Größe einzelner Subgruppen und der erschwerten Nachverfolgung der Patienten musste in den Gruppen mit viszeralem AVK-, mit Leberintervention und mit der individuellen Heilversuche auf weiterführende Untersuchungen verzichtet werden.

Mit abnehmender Subgruppengröße wurden weiterführende Untersuchungen, wie die Bestimmung der Überlebens- und Mortalitätsraten, schwieriger bis unmöglich oder ungenauer, da die Aussagekraft einer Kaplan-Meier-Schätzung von den sich im Zeitverlauf ändernden unter Risiko stehenden Patientenanzahl abhängt. Je weniger unter Risiko stehende Patienten vorhanden sind, desto größer wird das Konfidenzintervall des Kaplan-Meier-Schätzers und umgekehrt.

Konsequenz ist die Vergleichbarkeit der Subgruppen dieser retrospektiven Studie mit Subgruppen anderer publizierter Untersuchungen eingeschränkt. Kaplan-Meier-Analysen waren somit nur in der PAVK- und Dialysehunt-Subgruppe sinnvoll, eingeschränkt statisch sinnvoll in der NAST-Subgruppe. Die Aussagekraft der Überlebenszeitanalyse der NAST-Gruppe ist aufgrund der geringen Subgruppengröße jedoch eingeschränkt und wurde deshalb nicht diskutiert. Tendenzen der Überlebens- und Mortalitätsraten lassen sich aber angeben. Die Cox-Regressionsanalyse war nur für die Gruppe der PAVK-Patienten sinnvoll. Bei Anwendung dieser Untersuchungstechnik waren die Ergebnisse unserer Studie mit den Ergebnissen anderer publizierter Studien vergleichbar.

Kaplan-Meier-Analyse

Insgesamt konnten in jeder Subgruppe die Jahresüberlebens-, die Jahresmortalitätsraten und die mittlere Überlebenszeit inklusive des 95%-Konfidenzintervall ermittelt werden. Allerdings hängt die mittlere Überlebenszeit der Patienten stark vom Zensierungsmuster ab (Zwiener et al., 2011). Infolgedessen ist die Angabe des Medians (Zeitpunkt, an dem die Hälfte der Patienten ein Ereignis erlitten haben) zur Vergleichbarkeit sehr wichtig. Allerdings kann die mediane Überlebenszeit nicht bestimmt werden, wenn der Kaplan-Meier-Schätzer in der gesamten Beobachtungszeit über 50 % liegt. In diesem Fall ist bis zur maximalen Beobachtungszeit für weniger als die Hälfte der Patienten ein Ereignis eingetreten (Zwiener et al., 2011). Der Median und sein 95%-Konfidenzintervall waren in bei allen Subgruppen dieser Studie schwierig zu bestimmen. Entsprechend ist die Aussagefähigkeit dieser retrospektiven Studie diesbezüglich begrenzt.

Die Tabellen 6.1 und 6.2 fassen die darstellbaren und nicht darstellbaren Daten der Kaplan-Meier-Analyse des gesamten Paclitaxel-behandelten Patientenkollektivs, der PAVK-, der Dialyse und der NAST-Gruppe zusammen.

Gesamtes Paclitaxelpatientenkollektiv					
	JÜR	JMR	Mittlere Überleben szeit incl. 95% CI	Median	95%-CI des Medians
Gesamt	darstellbar	darstellbar	darstellbar	darstellbar	nicht darstellbar
Männer	darstellbar	darstellbar	darstellbar	darstellbar	nicht darstellbar
Frauen	darstellbar	darstellbar	darstellbar	nicht darstellbar	nicht darstellbar
PAVK-Gruppe					
	JÜR	JMR	Mittlere Überleben szeit incl. 95% CI	Median	95%-CI des Medians
Gesamt	darstellbar	darstellbar	darstellbar	darstellbar	nicht darstellbar
Männer	darstellbar	darstellbar	darstellbar	darstellbar	nicht darstellbar
Frauen	darstellbar	darstellbar	darstellbar	nicht darstellbar	nicht darstellbar
Dialyseshunt-Gruppe					
	JÜR	JMR	Mittlere Überleben szeit incl. 95% CI	Median	95%-CI des Medians
Gesamt	darstellbar	darstellbar	darstellbar	darstellbar	nicht darstellbar
Männer	darstellbar	darstellbar	darstellbar	darstellbar	nicht darstellbar
Frauen	darstellbar	darstellbar	darstellbar	nicht darstellbar	nicht darstellbar

Tabelle 6.1: Mittels der Kaplan-Meier-Analyse bestimmbarer Daten des gesamten Paclitaxel-behandelten Patientenkollektivs, der PAVK- und Dialyse-Gruppe. (JMR=Jahresmortalitätsrate; JÜR=Jahresüberlebensrate; CI=Konfidenzintervall)

NAST-Gruppe			
Überlebensraten			
	1-JÜR	2-JÜR	5-JÜR
Gesamt	nicht darstellbar	darstellbar	darstellbar
Männer	darstellbar	darstellbar	darstellbar
Frauen	nicht darstellbar	nicht darstellbar	darstellbar
Mortalitätsraten			
	1-JMR	2-JMR	5-JMR
Gesamt	nicht darstellbar	darstellbar	darstellbar
Männer	darstellbar	darstellbar	darstellbar
Frauen	nicht darstellbar	nicht darstellbar	darstellbar
Mittlere Überlebensdauer			
	Mittlere Überlebensdauer	95%-Konfidenzintervall	
Gesamt	darstellbar	darstellbar	
Männer	darstellbar	darstellbar	
Frauen	darstellbar	darstellbar	
Median			
	Median	95%-Konfidenzintervall	
Gesamt	nicht darstellbar	nicht darstellbar	
Männer	nicht darstellbar	nicht darstellbar	
Frauen	nicht darstellbar	nicht darstellbar	

Tabelle 6.2: Mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmbare Daten der NAST-Gruppe. (JMR=Jahresmortalitätsrate; JÜR=Jahresüberlebensrate)

Neben der teilweise zu geringen Anzahl erfasster Patienten stellte die aufgrund fehlender Daten notwendige Zensierung der eingeschlossenen Patienten ein Problem dar. Durch das Zensierungsmuster dieser retrospektiven Studie wurden die Mortalitätsraten der jeweiligen Gruppe überschätzt und die Überlebensraten unterschätzt. Als verstorben galten Patienten, von denen ein Todesdatum vorlag. Allerdings fehlte bei insgesamt 20 Patienten des gesamten Patientenkollektivs das Todesdatum. Bei diesen Patienten musste als Todesdatum das Datum einen Tag nach dem letzten Erscheinen im Patientenmanagementsystem unserer Klinik angenommen werden.

Weiterhin bestanden folgende methodische, durch den Ansatz einer retrospektiven Datenerfassung begründete Störfaktoren.

Erstellung, Versand und Auswertung des Fragebogens

Zur Kontaktierung der Patienten wurde zunächst ein Fragebogen entworfen, der speziell für PAVK-Patienten vorgesehen war. Er sollte zum einen zur Nachverfolgung der Patienten und zum anderen zur Vervollständigung der Patientendaten dienen. Darüber hinaus sollten detaillierte Daten zu PAVK und Komorbiditäten, wie Hypertonie und Nikotinkonsum, erhoben werden.

Während des Versands dieses ersten Fragebogens stellte sich heraus, dass sich viele Patienten nur bedingt zu einer genauen Beantwortung in der Lage sahen. Vor allem stellte sich als Problem heraus, dass das führende Krankheitsbild nicht oder nicht ausreichend im Fragebogen berücksichtigt worden war. Entsprechend musste der Fragebogen überarbeitet werden.

Zudem wurde der Fragebogen aufgrund seiner Komplexität selten vollständig und korrekt ausgefüllt. Entsprechend lieferten verschiedene detaillierte Abfragen zur Behandlung von Komorbiditäten keine für eine statistische Auswertung ausreichenden Ergebnisse.

Für den ersten Fragebogen wurde außerdem die Vergabe einer Patientenidentifikationsnummer übersehen, sodass insgesamt 22 Fragebögen keinem Patienten zugeordnet und somit nicht in die Auswertung eingebunden werden konnten. Dieses Problem wurde mit dem Entwurf des zweiten Fragebogens durch Ergänzung eines eindeutigen Bezeichners behoben.

Da der Versand blockweise stattfand, erfolgte eine Rückmeldung erst nach der Aussendung von bereits 328 Briefen der ersten Anschreibrunde. Der modifizierte Fragebogen wurde dann an die noch nicht in der ersten Anschreibrunde kontaktierten 432 Patienten gesendet.

Ebenso verschärfte die geringe, aber so zu erwartende Gesamtrückmeldequote von 20,05 % (erste Runde: 18,82 %, zweite Runde 22,22 %) das Problem zu geringen Datenmengen.

Datenerhebung in der klinikinternen SAP-Datenbank

Auch im klinikinternen Datensystem konnten die gewünschten Daten oft nicht vollständig erhoben werden. Vor allem lag dies an datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Die individuell erteilte Zugriffsberechtigung zur Verwendung der klinikinternen SAP-Datenbank ist von vornherein eingeschränkt. Ein voller Zugriff existiert in der Regel nur für von der eigenen Klinik angelegte Dokumente und durchgeführte Untersuchungen. Ein voller Zugriff auf Arztbriefe anderer Fachabteilungen des Universitätsklinikums ist daher nicht gewährleistet. Wichtige Informationen, wie beispielsweise Todesursachen oder Nebendiagnosen, konnten daher nur teilweise in den Befunden des Universitätsklinikums recherchiert werden. Eine Vollständigkeit betreffend Anzahl und Art der vorhandenen Komorbiditäten liegt daher sehr wahrscheinlich nicht vor.

Todesursachen und Dosis-Wirkungsbeziehung

Angaben zur Todesursache lagen aus der Patientenbefragung und aus der Recherche im SAP-Programm bei insgesamt 71,30 % der verstorbenen Patienten vor. Hieraus konnten jedoch nur grobe Tendenzen dargestellt werden, da aus den erhobenen Daten keine genaue Kausalkette der Todesursachen hervorging oder abzuleiten war. Diese konnte auch durch die Volltextrecherche im klinikinternen SAP-Programm nur unzureichend ermittelt werden und stand daher nur unvollständig zur Verfügung. Eine möglichst genaue Analyse setzt mindestens genau vorliegende Daten aus den Todesbescheinigungen der Patienten voraus. Diese Daten sind, wie bereits dargestellt, nur in geringer Qualität verfügbar. Eine valide Beurteilung möglicher Zusammenhänge zwischen der Paclitaxelanwendung bzw. -dosis und der Todesursache konnte bzw. kann für das untersuchte Patientenkollektiv somit nicht erfolgen.

Eine statistische Untersuchung konnte nur, unabhängig von der Todesursache, zur Abhängigkeit der Gesamtmortalität von der applizierten Paclitaxel-Dosis, mit Hilfe einer Cox-Regressionsanalyse, durchgeführt werden. Die univariate Cox-Regressionsanalyse zeigte dabei keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Paclitaxelanwendung und der Gesamtmortalität.

Paclitaxel wurde ursprünglich für die Krebstherapie entwickelt. Hierfür wird es systemisch, d.h. parenteral als Infusion angewendet. Zu den wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen die für klassische Chemotherapeutika typischen Überempfindlichkeitsreaktionen, Myelosuppression mit nachfolgender Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombopenie, Blutungen sowie Neurotoxizität. Außerdem sind Hypotension, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Mukositis, Alopezie sowie Arthralgie als auch Myalgie sehr häufig beobachtete Nebenwirkungen. Häufig werden auch Bradykardie, starke Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der alkalischen Phosphatase (AP), Depressionen sowie eine vorübergehende Veränderung der Haut und der Nägel festgestellt. In seltenen Fällen kann es zu anaphylaktischen Reaktionen, Pruritus und Exanthemen, motorischer Neuropathie, Herzversagen, Ateminsuffizienz, Lungenembolie, Lungenfibrose, interstitieller Pneumonie, Dyspnoe, Pleuraerguss, Ileus, Darmperforation, ischämischer Kolitis, sowie Pankreatitis kommen (Fachinformation "Paclitaxel STADA 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung," 2019).

Aus diesem Nebenwirkungsprofil stechen unter immunologischen Gesichtspunkten Neutropenie, Leukopenie und Myelosuppression hervor. Mit einer möglichen kardiovaskulären Morbidität wären dagegen Hypotension, Bradykardie, Herzinsuffizienz und -versagen assoziiert. Auch werden Blutungen als mögliche Nebenwirkung beschrieben.

Betrachtet man die Ergebnisse unserer Studie, so zeigt sich am häufigsten ein Versterben nach Infektion (Sepsis, Pneumonie, Shuntinfektionen, Infektionen einer Extremität infolge PAVK, Endokarditis, Peritonitis), gefolgt von einer Herz-Kreislaufferkrankung (Herzversagen, rhythmogener Ereignisse, Myokardinfarkte). Selten starben Patienten als Folge einer langjährigen Krebserkrankung. Sehr seltene Todesursachen waren Nieren- oder Lebertransplantatversagen, fatale Blutungen (gastrointestinale Blutungen, Hirnblutungen, Blutungen aus einem Shuntaneurysma, Bauchaortenaneurysmen) und Mesenterialischämie. Dies repräsentiert auch die Verteilung der Todesursachen der PAVK-Subgruppe, denn auch hier lagen in circa 70,6 % der Fälle grobe Informationen über die Todesursachen der Patienten vor.

Grundsätzlich erscheint daher eine Beeinflussung der Mortalität durch die Anwendung von Paclitaxel bei endovaskulären Eingriffen möglich. Ein besonderes umschriebenes Krankheitsgeschehen sticht dabei allerdings nicht hervor.

Generell betrachtet können toxisitätsbedingte unerwünschte Arzneimittelwirkungen als dosisabhängig bewertet werden (Neumaier, 2017). Bei der Krebsbehandlung wird Paclitaxel in der Regel mit einer Dosis von 135 mg/m^2 als 24-stündige Infusion oder mit einer Dosis von 175 mg/m^2 als 3-stündige Infusion verabreicht. Der Abstand zwischen den Zyklen beträgt normalerweise 3 Wochen ("Paclitaxel STADA 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung," 2019). Dabei wird Paclitaxel je nach behandelter Tumorart und dem beobachteten Schweregrad mit anderen Chemotherapeutika nach unterschiedlichen Schemata verabreicht. Eine Dosierung von 175 mg/m^2 entspricht für einen männlichen Erwachsenen >19 Jahre bei einer Größe von 175 cm und einem Gewicht von 75 kg beispielhaft einer intravenösen Dosis von $175 \text{ mg} \times 1,9 \text{ m}^2 = 333 \text{ mg}$. Das im Rahmen der univariaten Cox-Regression untersuchte, nur mit dem Paclitaxel-beschichteten Ballon „Elutax-SV“ behandelte PAVK-Patientenkollektiv erhielt im Rahmen der Erstintervention eine Wirkstoffkonzentration von $3.494,04 \pm 2.521,41 \text{ } \mu\text{g}$ ($3,494 \pm 2,521 \text{ mg}$ Paclitaxel). Dies entspricht im Vergleich der sehr geringen Menge von circa 0,1 % einer einzelnen im Rahmen eines Chemotherapiezyklus eingebrachten intravenösen Paclitaxeldosis. Ferner sinkt der Paclitaxel-Plasmaspiegel bereits zwei Stunden nach einer Angioplastie mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon bei mehr als der Hälfte der behandelten Patienten unter die Nachweisgrenze. 24 Stunden nach einer Intervention kann Paclitaxel nicht mehr im Patientenblut nachgewiesen werden (Freyhardt et al., 2011).

Dementsprechend erscheint eine Mortalitätssteigerung durch die lokale Anwendung von Paclitaxel unwahrscheinlich, und es überrascht nicht, dass in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen dieser Prüfgröße und der Gesamtmortalität beobachtet werden konnte.

Zur genauen Bestimmung der Auswirkung der verabreichten Paclitaxel-Dosis nach endovaskulären Interventionen erscheint es jedoch sinnvoller, anstelle der Höhe der ersten applizierten Paclitaxel-Menge, die kumulierte Dosis bis zum Tod oder die gesamte verabreichte Paclitaxel-Dosis eines Patienten während einer bestimmten Nachbeobachtungszeit zu bestimmen. Limitiert wird diese Vorgehensweise durch möglicherweise in anderen Einrichtungen erfolgte Interventionen, die nicht erfasst werden konnten. Dies gilt auch für die Erhebung Paclitaxel-bedingter Nebenwirkungen, welche nicht korrekt erinnert bzw. angegeben werden. Wissenschaftlich betrachtet wäre die Durchführung einer prospektiven Untersuchung mit Blutanalyse (Blutbild- und Leberwertveränderungen), neurologischem Konsil zur Evaluation der Neurotoxizität, kardiologischer Begutachtung (echokardiographische Kontrollen der Herzleistung, EKG-Kontrollen), Untersuchungen auf Infektionen und Überwachung vegetativer Funktionen) wünschenswert. Da eine Erhebung dieser Werte über einen längeren Zeitraum erfolgen muss und umfangreiche Ressourcen fordert, ist dies bei vertretbarem Aufwand in der klinischen Routine des Universitätsklinikums des Saarlandes nicht möglich. Zudem wird eine korrekte Analyse dadurch erschwert, dass Patienten, an denen eine Intervention mittels Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten durchgeführt wird, in der Regel ausgeprägte kardiovaskuläre Grunderkrankungen und Komorbiditäten aufweisen. Zur Beurteilung wäre daher auch der Vergleich mit angepassten Kontrollgruppen sinnvoll. Diese lassen sich jedoch, retrospektiv kaum in ausreichender Qualität erstellen. Bei prospektiver Untersuchung bestehen hier, aufgrund der deutlich besseren Ergebnisse in der akuten Anwendung von PCDs, dagegen ethische Bedenken. Auch muss berücksichtigt werden, dass selbst bei einer 10fachen Dosis immer noch sehr geringe Mengen an Paclitaxel im Rahmen von Interventionen in den Körper eingebracht werden, wenn man diese mit den Mengen bei Chemotherapie vergleicht.

Durch Paclitaxel-beschichtete Medizinprodukte bedingte Nebenwirkungen und möglicherweise verursachte Todesfälle wurden auch in einer Metaanalyse der Daten verschiedener prospektiver und randomisierter klinischer Studien zu Nebenwirkungen und Todesursachen bei der Anwendung Paclitaxel-beschichteter und nicht beschichteter Ballonkatheter untersucht (Schneider et al., 2020). Hierzu wurden nach einem, drei und fünf Jahren erhobene Daten eingeschlossen. Einerseits wurde keine Häufung von Todesursachen oder signifikanten Unterschiede der Mortalitätsraten zwischen den mit und ohne PCDs behandelten Patienten festgestellt. Andererseits konnte kein Muster typischer, durch Paclitaxel-assoziiierter Nebenwirkungen identifiziert werden. Ebenso wurde kein akuter Todesfall durch die Behandlungsmethode oder als Folge der Paclitaxel-Anwendung beobachtet.

Eine von der FDA in ihrer Überprüfung der Sicherheit von PCDs einbezogene Studie untersuchte ebenfalls mögliche Unterschiede hinsichtlich der Todesursache zwischen mit Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten behandelten Patienten (PCD-Gruppe) und mit unbeschichteten Medizinprodukten behandelten Patienten (Nicht-PCD-Gruppe) (Gutierrez et al., 2021). Insgesamt wurden prozentual in beiden Gruppen ähnlich viele Todesfälle registriert (12,7 % in der PCD-Gruppe vs. 12,3 % der Nicht-PCD-Gruppe). Auch waren die Todesursachen in beiden Behandlungskohorten ähnlich und es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede identifiziert. Die Patienten verstarben aufgeschlüsselt nach der Behandlungskohorte (PCD- vs. Nicht-PCD-Gruppe) am häufigsten an Herz-Kreislauf-Erkrankungen (34,9 % vs. 39,7 %; $p=0,2838$), gefolgt von durch Diabetes mellitus bedingten Komplikationen (13,0 % vs. 13,5 %; $p>0,999$), Krebserkrankungen (11,8 % vs. 11,0 %; $p=0,7822$) und infolge einer Infektion (9,5 % vs. 8,5 %; $p=0,6462$). Ein genauer Vergleich ist mit der vorliegenden Studie aufgrund der bereits oben erläuterten Problematik eigentlich nicht möglich. Allerdings kann festgestellt werden, dass das vorliegende Patientenkollektiv auch häufig infolge Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Krebserkrankungen verstarb. Häufiger war ein Tod ursächlich einer Infektion.

Letztlich bekräftigt diese Metaanalyse, wie zahlreiche seit 2018 durchgeführte Studien und auch diese Arbeit, dass von Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten keine zusätzliche Gefahr für die Sicherheit der damit behandelten Patienten ausgeht.

Auch erst kürzlich publizierte Studie konnten keinen Unterschied bei der Bewertung der Todesursachen zwischen mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon behandelten Patienten gegenüber mit einem unbeschichteten Ballon behandelten Patienten feststellen (Hausegger et al., 2024; Lyden et al., 2023).

Insgesamt erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass durch die Anwendung eines Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukts erhebliche Nebenwirkungen oder Mortalitätssteigerungen hervorgerufen werden.

Bei der Beurteilung muss auch berücksichtigt werden, dass es sich bei Patienten mit einer systemischen Atherosklerose um Patienten mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko handelt. Dies wird durch das sogenannte Kreuzrisiko (Mach et al., 2020) zwischen verschiedener Atherosklerosemanifestationen begründet (Tabelle 6.3).

Im Vergleich zur Gesamtpopulation		
Neues Ereignis	Falls früherer Myokardinfarkt: Häufigkeit des Auftretens	Falls früherer Schlaganfall: Häufigkeit des Auftretens
Ischämischer Schlaganfall	2- bis 3-fach (einschließlich Angina und plötzlicher Tod)	9-fach
Myokardinfarkt	5- bis 7-fach (einschließlich Tod)	3- bis 4-fach (einschließlich TIA)
PAVK	4-fach (tödliche koronare Ereignisse)	2- bis 3-fach (einschließlich TIA)

Tabelle 6.3: Kreuzrisiko bei verschiedenen Manifestationen der Atherothrombose. (Deutsche Gesellschaft für Angiologie and Gesellschaft für Gefäßmedizin, 2015; Mach et al., 2020). (PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA: transient ischämische Attacke)

Patienten mit einer systemischen Atherosklerose sind durch das Vorhandensein einer Vielzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren gekennzeichnet. Diese führen letztendlich zur Manifestation der Atherosklerose im gesamten Gefäßsystem mit ischämischen Schlaganfällen, transienten ischämischen Attacken (TIA), akuten Myokardinfarkten oder akuten Extremitätenischämien als Folge. Jede dieser Manifestationen kann schlussendlich zum Tod führen. Hierdurch wird deutlich, dass ein Gefäßpatient am ehesten aufgrund seiner Risikofaktoren bedingten systemischen Manifestation der Atherosklerose verstirbt und durch die wissenschaftlich belegten Vorteile der Anwendung von Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten profitiert.

6.3 Kritik an der Metaanalyse von Katsanos et al. und deren Folgen

Anlass zur Durchführung der Metaanalyse von Katsanos et al. (2018) war das Auftreten einer höheren Mortalitätsrate mehrere Jahre nach Anwendung von Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten, welches unter anderem in zwei randomisierten kontrollierten Studien beobachtet wurde (Laird et al., 2015; Schneider et al., 2018). Entsprechend sollte die Sicherheit von Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten bei endovaskulären Interventionen der femoropoplitealen Arterien überprüft werden.

So ermittelte beispielsweise die randomisierte, kontrollierte Zilver PTX-Studie einen statistisch signifikanten Unterschied der 5-Jahresmortalitätsrate der mit einem Paclitaxel-beschichteten Stent behandelten Patienten gegenüber der mit einem unbeschichteten Stent behandelten Patienten (16,9 % vs. 10,2 %; $p=0,03$) (Dake et al., 2016). Demgegenüber stehen aber auch zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien, wie die LEVANT-I und -II-Studie (Rosenfield et al., 2015; Scheinert et al., 2014), die die gute Wirksamkeit und die Vorteile von PCD beim Einsatz femoropoplitealer Stenosen belegen. Als nachgewiesen gelten unter anderem geringere Restenoseraten und die Reduktion erneuter Revaskularisationsverfahren. Langzeitdaten der randomisierten, kontrollierten IN PACT SFA I- und II-Studie bestätigen die überlegene Wirksamkeit von PCDs gegenüber unbeschichteten Medizinprodukten (Laird et al., 2019; Schneider et al., 2018).

In der Metaanalyse von Katsanos et al. wurde bei der Analyse über einen Zeitraum von zwei Jahren und fünf Jahren aber eine Erhöhung der Mortalitätsraten nach Angioplastie mit einem Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukt identifiziert.

Infolge dessen wurden durch die Zulassungsbehörden im Januar und März mehrere Warnmitteilungen versendet sowie eine Reevaluation des klinischen Nutzens von PCD empfohlen. Große wichtige Studien, wie die BASIL-3- und SWEDEPAD 1 und 2 Studien, wurden gestoppt (Monteleone et al., 2020; "Two Trials Halted in Wake of Study Linking Paclitaxel-Coated Devices to Deaths in PAD," 2018; Zohman, 2019). Im Juni 2019 beriet die FDA erneut über das mögliche Sicherheitsproblem von PCDs. PCDs wurden nicht vom Markt genommen, sondern eine abgeänderte Sicherheitskennzeichnung eingeführt und die Empfehlung ausgesprochen, PCDs nur bei Patienten mit dem höchsten Risiko einer Reintervention nach sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile einer Anwendung, sowie einer ausführlichen Patientenaufklärung einzusetzen (Schneider et al., 2021). Allerdings wurden direkt nach der Veröffentlichung von Katsanos Metaanalyse in den USA geringere Kaufmengen und folglich ein geringerer Einsatz von PCDs verzeichnet (Monteleone et al., 2020). Dies zeigten Daten des Ascension Healthcare-Systems, welches sowohl 151 Krankenhäuser (Lehrkrankenhäuser, private Einrichtungen) in 21 Bundesstaaten und dem

District of Columbia, als auch mehrere Ambulanzen umfasst. Somit kann das System als repräsentativ für Gesundheitspraktiken in den USA gewertet werden. Ab Oktober 2018 sanken die Kaufmengen von Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten von einem 14-Monate-Höchststand von 631 auf ein 14-Monate-Tiefstand von 359. Dabei unterschieden sich die Kaufniveaus statistisch signifikant ($p=0,001$). Unverändert blieb der Einsatz von nicht Paclitaxel-beschichteten Medizinprodukten. Somit wurden einigen Patienten eine eigentlich wissenschaftlich belegte bessere Therapiemöglichkeit vorenthalten, wobei Folgen in Bezug auf höhere Restenose- und folglich höhere Reinterventionsraten zu erwarten sind. Diese bessere Therapie zeigt sich aber nicht nur in klinischen Parametern, sondern auch in einer höheren Lebensqualität der Patienten (z.B. Reduktion einer Claudicatio, Reduktion trophischer Störungen).

Nicht nur ältere Untersuchungen sprechen gegen die Ergebnisse der Metaanalyse von Katsanos et al., sondern auch aktuelle gepoolte Patientendaten aus 4 prospektiven, multizentrischen Studien, der IN PACT SFA I/II und IN PACT SFA Japan randomisierte kontrollierte DCB-Studien, der Complete SE und DURABILITY II Single-Arm BMS-Studie, bestätigten die Vorteile von Paclitaxel-beschichteten gegenüber nicht-beschichteten Medizinprodukten hinsichtlich höherer Offenheitsraten, und geringerer Revaskularisationsraten. Keinen statistisch signifikanten Unterschied gab es in Bezug auf Amputationen, Thrombosen und die Gesamtmortalität (Shishehbor et al., 2023).

Wissenschaftlich betrachtet ist auch die Metaanalyse von Katsanos et al. selbst mit methodischen Problemen behaftet. Zum einen sind die von den Autoren eingeschlossenen Studien heterogen in Bezug auf Patientenmerkmale, geografischen Ursprung der Patienten, Behandlungsprotokolle und Nachbeobachtungszeiträume. Zum anderen wurden verschiedene Medizinprodukte und folglich unterschiedliche Paclitaxel-Dosen gepoolt begutachtet. Zudem wurden die zur Metaanalyse herangezogenen Studie weder zur Poolung noch zur Beurteilung der Mortalität und Todesursachen konzipiert, sondern zur Beurteilung der Wirksamkeit Paclitaxel-beschichteter Medizinprodukte. Ferner rekrutierten die meisten der von Katsanos et al. eingeschlossenen Studien nur kleine Stichproben, und die verwendeten Randomisierungsschemata führten zu einer Verringerung der Patientenzahl in den Kontrollgruppen. Des Weiteren wurden ausschließlich nicht verblindete Studien betrachtet und genau in dieser Tatsache liegt ein besonders schwerwiegender Kritikpunkt vor. Infolgedessen ist nämlich in dieser Metaanalyse selbst eine Verzerrung betreffend die Behandlung der Patienten, Beurteilung der Mortalität und die Nachverfolgung der Patienten in Betracht zu ziehen. Entsprechend gab es in der Metaanalyse von Katsanos et al. einen hohen Verlust an Nachverfolgungen, und es wurde weder eine Dosis-Wirkungs-Beziehung noch eine Häufung bestimmter Todesursachen erörtert. Zwar fanden die Forscher einen statistisch signifikanten

Zusammenhang zwischen dem Kontakt mit Paclitaxel und der Mortalität ($p=0,001$). Allerdings verwendeten sie hierzu ein Paclitaxel-Dosis-Zeit-Produkt (in Milligramm-Jahren), indem die Zeit als Dosismultiplikator miteinbezogen wurde. Demnach wurde ein erhöhtes Sterberisiko von $0,4 \pm 0,1$ % pro Paclitaxel-Milligrammjahr ermittelt. Die Autoren gingen also davon aus, dass die Dosis stabil ist und im Laufe der Zeit konstant bleibt. Biologisch begründet gibt es aber weder eine konstant bleibende noch eine sich ständig steigernde Paclitaxel-Dosis während des gesamten Lebens eines Patienten, und eine auf eine solche Auswertung abstellende Argumentation ist wissenschaftlich nicht begründbar. Des Weiteren lagen auch hier erneut nur kleine Subgruppengrößen vor, wodurch Stichprobenfehler wahrscheinlich werden und die Ergebnisse nur eingeschränkt beurteilt werden können.

7 Literaturverzeichnis

- Agarwal, S.K., Nadkarni, G.N., Yacoub, R., Patel, A.A., Jenkins, J.S., Collins, T.J., Annapureddy, N., Kumbala, D., Bodana, S., Benjo, A.M., 2015. Comparison of Cutting Balloon Angioplasty and Percutaneous Balloon Angioplasty of Arteriovenous Fistula Stenosis: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Journal of Interventional Cardiology* 28, 288–295. <https://doi.org/10.1111/joic.12202>
- Ahn, Y.K., Jeong, M.H., Kim, J.W., Kim, S.H., Cho, J.H., Cho, J.G., Park, C.S., Juhng, S.W., Park, J.C., Kang, J.C., 1999. Preventive effects of the heparin-coated stent on restenosis in the porcine model. *Catheter Cardiovasc Interv* 48, 324–330. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1522-726x\(199911\)48:3<324::aid-ccd20>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1522-726x(199911)48:3<324::aid-ccd20>3.0.co;2-k)
- Anantha-Narayanan, M., Shah, S.M., Jelani, Q.-U.-A., Garcia, S., Ionescu, C., Regan, C., Mena-Hurtado, C., 2019. Drug-coated balloon versus plain old balloon angioplasty in femoropopliteal disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 94, 139–148. <https://doi.org/10.1002/ccd.28176>
- Axel, D.I., Kunert, W., Göggelmann, C., Oberhoff, M., Herdeg, C., Küttner, A., Wild, D.H., Brehm, B.R., Riessen, R., Köveker, G., Karsch, K.R., 1997. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 96, 636–645. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.2.636>
- Behrendt, C.-A., Sedrakyan, A., Peters, F., Kreutzburg, T., Schermerhorn, M., Bertges, D.J., Larena-Avellaneda, A., L'Hoest, H., Kölbel, T., Debus, E.S., 2020. Editor's Choice - Long Term Survival after Femoropopliteal Artery Revascularisation with Paclitaxel Coated Devices: A Propensity Score Matched Cohort Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 59, 587–596. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.12.034>
- Böhme, T., Noory, E., Beschoner, U., Jacques, B., Bürgelin, K., Hofmann, V., Nührenberg, T., Neumann, F.-J., Zeller, T., 2024. Mortality Following Treatment With and Without Paclitaxel-Coated Devices in Dialysis Patients. *J Endovasc Ther* 31, 248–256. <https://doi.org/10.1177/15266028221120524>
- Bonaca, M.P., Bauersachs, R.M., Anand, S.S., Debus, E.S., Nehler, M.R., Patel, M.R., Fanelli, F., Capell, W.H., Diao, L., Jaeger, N., Hess, C.N., Pap, A.F., Kittelson, J.M., Guduz, I., Mátyás, L., Krievins, D.K., Diaz, R., Brodmann, M., Muehlhofer, E., Haskell, L.P., Berkowitz, S.D., Hiatt, W.R., 2020. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med* 382, 1994–2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000052>
- Bosiers, M., Peeters, P., Tessarek, J., Deloose, K., Strickler, S., Zilver PTX Single-Arm Study Investigators, 2013. The Zilver® PTX® Single Arm Study: 12-month results from the TASC C/D lesion subgroup. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 54, 115–122.
- Briody, H., Kearns, C.A., Lee, M.J., 2024. Mortality, Safety, and Effectiveness of Paclitaxel-Containing Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials since 2018. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 35, 1423–1434. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2023.12.574>
- Brück, K., Stel, V.S., Gambaro, G., Hallan, S., Völzke, H., Ärnlöv, J., Kastarinen, M., Guessous, I., Vinhas, J., Stengel, B., Brenner, H., Chudek, J., Romundstad, S., Tomson, C., Gonzalez, A.O., Bello, A.K., Ferrieres, J., Palmieri, L., Browne, G., Capuano, V., Van Biesen, W., Zoccali, C., Gansevoort, R., Navis, G., Rothenbacher, D., Ferraro, P.M., Nitsch, D., Wanner, C., Jager, K.J., European CKD Burden Consortium, 2016. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol* 27, 2135–2147. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050542>
- Caradu, C., Lakhli, E., Colacchio, E.C., Midy, D., Bérard, X., Poirier, M., Ducasse, E., 2019. Systematic review and updated meta-analysis of the use of drug-coated balloon angioplasty versus plain old balloon angioplasty for femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg* 70, 981-995.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.01.080>
- Cassese, S., Byrne, R.A., Ott, I., Ndrepepa, G., Nerad, M., Kastrati, A., Fusaro, M., 2012. Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty reduces target lesion

- revascularization in patients with femoropopliteal arterial disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv* 5, 582–589.
<https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.969972>
- Creel, C.J., Lovich, M.A., Edelman, E.R., 2000. Arterial paclitaxel distribution and deposition. *Circ Res* 86, 879–884. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.8.879>
- Cremers, B., Speck, U., Kaufels, N., Mahnkopf, D., Kühler, M., Böhm, M., Scheller, B., 2009. Drug-eluting balloon: very short-term exposure and overlapping. *Thromb Haemost* 101, 201–206.
- Criqui, M.H., Fronek, A., Barrett-Connor, E., Klauber, M.R., Gabriel, S., Goodman, D., 1985. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 71, 510–515. <https://doi.org/10.1161/01.cir.71.3.510>
- Dake, M.D., Ansel, G.M., Jaff, M.R., Ohki, T., Saxon, R.R., Smouse, H.B., Machan, L.S., Snyder, S.A., O'Leary, E.E., Ragheb, A.O., Zeller, T., Zilver PTX Investigators, 2016. Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial. *Circulation* 133, 1472–1483; discussion 1483. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900>
- Dake, M.D., Ansel, G.M., Jaff, M.R., Ohki, T., Saxon, R.R., Smouse, H.B., Zeller, T., Roubin, G.S., Burket, M.W., Khatib, Y., Snyder, S.A., Ragheb, A.O., White, J.K., Machan, L.S., Zilver PTX Investigators, 2011a. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv* 4, 495–504.
<https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.962324>
- Dake, M.D., Scheinert, D., Tepe, G., Tessarek, J., Fanelli, F., Bosiers, M., Ruhlmann, C., Kavteladze, Z., Lottes, A.E., Ragheb, A.O., Zeller, T., Zilver PTX Single-Arm Study Investigators, 2011b. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther* 18, 613–623. <https://doi.org/10.1583/11-3560.1>
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA, n.d. S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-periphere-arterielle-Verschlußkrankheit.
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin, 2015. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.
- Dinh, K., Limmer, A.M., Paravastu, S.C.V., Thomas, S.D., Bennett, M.H., Holden, A., Varcoe, R.L., 2019. Mortality After Paclitaxel-Coated Device Use in Dialysis Access: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endovasc Ther* 26, 600–612.
<https://doi.org/10.1177/1526602819872154>
- ELUTAX-SV, Paclitaxel coated balloon catheter [WWW Document], n.d. . ELUTAX-SV Paclitaxel coated balloon catheter. URL <https://www.aachen-scientific.com/> (accessed 2.22.23).
- Eluvia™ Drug-Eluting Vascular Stent System [WWW Document], n.d. . www.bostonscientific.com. URL <https://www.bostonscientific.com/en-US/products/stents--vascular/eluvia-drug-eluting-stent-system.html> (accessed 2.22.23).
- Engelhardt, M., Boos, J., Bruijnen, H., Wohlgemuth, W., Willy, C., Tannheimer, M., Wölfle, K., 2012. Critical limb ischaemia: initial treatment and predictors of amputation-free survival. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 43, 55–61.
<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.09.010>
- Fransson, T., Gottsäter, A., Abdulrasak, M., Malina, M., Resch, T., 2022. Drug-eluting balloon (DEB) versus plain old balloon angioplasty (POBA) in the treatment of failing dialysis access: A prospective randomized trial. *J Int Med Res* 50, 03000605221081662. <https://doi.org/10.1177/03000605221081662>
- Freyhardt, P., Zeller, T., Kröncke, T.J., Schwarzwaelder, U., Schreiter, N.F., Stiepani, H., Sixt, S., Rastan, A., Werk, M., 2011. Plasma levels following application of paclitaxel-coated balloon catheters in patients with stenotic or occluded femoropopliteal arteries. *Rofo* 183, 448–455. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1246028>

- Fujimura, N., Hattori, T., Takahara, M., Fujihara, M., Shoji, T., Watada, S., Shimogawara, T., Ichihashi, S., Harada, H., 2024. Efficacy of initial and repeat DCB angioplasty of restenotic arteriovenous fistulas compared with plain angioplasty. *J Vasc Interv Radiol* S1051-0443(24)00555–4. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2024.08.022>
- Garimella, P.S., Hart, P.D., O'Hare, A., DeLoach, S., Herzog, C.A., Hirsch, A.T., 2012. Peripheral artery disease and CKD: a focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD care. *Am J Kidney Dis* 60, 641–654. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.02.340>
- Giannakakou, P., Robey, R., Fojo, T., Blagosklonny, M.V., 2001. Low concentrations of paclitaxel induce cell type-dependent p53, p21 and G1/G2 arrest instead of mitotic arrest: molecular determinants of paclitaxel-induced cytotoxicity. *Oncogene* 20, 3806–3813. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204487>
- Grenon, S.M., Vittinghoff, E., Owens, C.D., Conte, M.S., Whooley, M., Cohen, B.E., 2013. Peripheral artery disease and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease: insights from the Heart and Soul Study. *Vasc Med* 18, 176–184. <https://doi.org/10.1177/1358863X13493825>
- Grube, E., Silber, S., Hauptmann, K.E., Mueller, R., Buellesfeld, L., Gerckens, U., Russell, M.E., 2003. TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 107, 38–42. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000047700.58683.a1>
- Gutierrez, J.A., Rao, S.V., Jones, W.S., Secemsky, E.A., Aday, A.W., Gu, L., Schulteis, R.D., Krucoff, M.W., White, R., Armstrong, E.J., Banerjee, S., Tsai, S., Patel, M.R., Swaminathan, R.V., 2021. Survival and Causes of Death Among Veterans With Lower Extremity Revascularization With Paclitaxel-Coated Devices: Insights From the Veterans Health Administration. *J Am Heart Assoc* 10, e018149. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018149>
- Hausegger, K., Kurre, W., Schröder, H., Dambach, J., Stahnke, S., Loewe, C., Schürmann, K., Fischbach, R., Textor, J., Schäfer, S., Müller-Hülsbeck, S., 2024. Long-Term Follow-up and Mortality Rate of Patients of the Randomized Freeway Stent Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 47, 186–193. <https://doi.org/10.1007/s00270-023-03646-0>
- Health, C. for D. and R., 2023. UPDATE: Paclitaxel-Coated Devices to Treat Peripheral Arterial Disease Unlikely to Increase Risk of Mortality - Letter to Health Care Providers. FDA.
- Heo, S.-H., Woo, S.-Y., Choi, S.-H., Park, T.-K., Do, Y.-S., Park, K.-B., Kim, D.-I., Kim, Y.-W., Park, Y.-J., 2021. Mortality after Use of Paclitaxel-Coated Balloons Correlates with Total Cumulative Dosage of Paclitaxel in Real-World Analysis. *J Clin Med* 10, 3747. <https://doi.org/10.3390/jcm10163747>
- Holden, A., Haruguchi, H., Suemitsu, K., Isogai, N., Ross, J., Hull, J., Wang, H., Seamans, J., Lookstein, R., 2022. IN.PACT AV Access Randomized Trial: 12-Month Clinical Results Demonstrating the Sustained Treatment Effect of Drug-Coated Balloons. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 33, 884-894.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2022.03.606>
- https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/p110010c.pdf [WWW Document], n.d. URL https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/p110010c.pdf (accessed 9.10.24).
- Hu, H., Wu, Z., Zhao, J., Wang, J., Huang, B., Yang, Y., Xiong, F., 2018. Stent graft placement versus angioplasty for hemodialysis access failure: a meta-analysis. *Journal of Surgical Research* 226, 82–88. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.01.030>
- Inglis, S.C., McMurray, J.J.V., Böhm, M., Schaufelberger, M., van Veldhuisen, D.J., Lindberg, M., Rat, P., Hjalmarson, A., Kjekshus, J., Waagstein, Wedel, H., Wikstrand, J., CORONA Studie Grp, 2010. Intermittierende Klausur als Prädiktor für das Ergebnis bei Patienten mit ischämischer systolischer Herzinsuffizienz: Analyse des kontrollierten Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *European Journal of Heart Failure* 12, 698–705. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq070>
- Katsanos, K., Ho, P., Tang, T.Y., Vlachou, E., Yap, C.J.Q., Kitrou, P.M., Karnabatidis, D., 2024. Polymer-coated paclitaxel-eluting stents for the treatment of stenosed native

- arteriovenous fistulas: Long-term results from the ELUDIA study. *J Vasc Access* 25, 1593–1600. <https://doi.org/10.1177/11297298231174263>
- Katsanos, K., Spiliopoulos, S., Karunanithy, N., Krokidis, M., Sabharwal, T., Taylor, P., 2014. Bayesian network meta-analysis of nitinol stents, covered stents, drug-eluting stents, and drug-coated balloons in the femoropopliteal artery. *Journal of Vascular Surgery* 59, 1123–1133.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.01.041>
- Katsanos, K., Spiliopoulos, S., Kitrou, P., Krokidis, M., Karnabatidis, D., 2018. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 7, e011245. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011245>
- Kennedy, S.A., Mafeld, S., Baerlocher, M.O., Jaber, A., Rajan, D.K., 2019. Drug-Coated Balloon Angioplasty in Hemodialysis Circuits: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 30, 483–494.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.01.012>
- Kitrou, P., Spiliopoulos, S., Karnabatidis, D., Katsanos, K., 2016. Cutting balloons, covered stents and paclitaxel-coated balloons for the treatment of dysfunctional dialysis access. *Expert Review of Medical Devices* 13, 1119–1126. <https://doi.org/10.1080/17434440.2016.1254548>
- Krawisz, A.K., Secemsky, E.A., 2021. The Safety of Paclitaxel-Coated Devices for Patients with Peripheral Artery Disease. *Curr Cardiol Rep* 23, 48. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01477-4>
- Krishnan, P., Faries, P., Niazi, K., Sachar, R., Jain, A., Brodmann, M., Werner, M., Holden, A., Tarricone, A., Tarra, T., Lyden, S., 2024. Stellarex Drug-Coated Balloon for the Treatment of Peripheral Artery Disease: Five-Year Results from the ILLUMENATE Pivotal Randomized Controlled Trial. *American Journal of Cardiology* 227, 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.06.027>
- Laird, J.A., Schneider, P.A., Jaff, M.R., Brodmann, M., Zeller, T., Metzger, D.C., Krishnan, P., Scheinert, D., Micari, A., Wang, H., Masters, M., Tepe, G., 2019. Long-Term Clinical Effectiveness of a Drug-Coated Balloon for the Treatment of Femoropopliteal Lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 12, e007702. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007702>
- Laird, J.R., Schneider, P.A., Tepe, G., Brodmann, M., Zeller, T., Metzger, C., Krishnan, P., Scheinert, D., Micari, A., Cohen, D.J., Wang, H., Hasenbank, M.S., Jaff, M.R., IN.PACT SFA Trial Investigators, 2015. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol* 66, 2329–2338. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.063>
- Lambert, T.L., Dev, V., Rechavia, E., Forrester, J.S., Litvack, F., Eigler, N.L., 1994. Localized arterial wall drug delivery from a polymer-coated removable metallic stent. Kinetics, distribution, and bioactivity of forskolin. *Circulation* 90, 1003–1011. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.2.1003>
- Levey, A.S., de Jong, P.E., Coresh, J., El Nahas, M., Astor, B.C., Matsushita, K., Gansevoort, R.T., Kasiske, B.L., Eckardt, K.-U., 2011. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 80, 17–28. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.483>
- Luo, C., Liang, M., Liu, Y., Zheng, D., He, Q., Jin, J., 2022. Paclitaxel coated balloon versus conventional balloon angioplasty in dysfunctional dialysis arteriovenous fistula: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ren Fail* 44, 155–170. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2029487>
- Lyden, S.P., Brodmann, M., Schroeder, H., Holden, A., Ouriel, K., Tarra, T.R., Gray, W.A., 2023. Five-Year Independent Patient-Level Mortality Analysis of the Pooled ILLUMENATE Pivotal and EU Randomized Controlled Trials. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv* 2, 100634. <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2023.100634>
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., Koskinas, K.C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M.J., De Backer, G.G., Delgado, V., Ference, B.A., Graham, I.M., Halliday, A.,

- Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T.R., Riccardi, G., Richter, D.J., Sabatine, M.S., Taskinen, M.-R., Tokgozoglu, L., Wiklund, O., ESC Scientific Document Group, 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41, 111–188.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Maleux, G., van der Linden, E., Heijboer, R.J.J., Serafino, G.P., Wüst, A.F.J., Dol, J.A., Gabriels, K., Pattynama, P., 2023. Multicenter Randomized Controlled Trial of APERTO-Paclitaxel Drug-Eluting Balloon Angioplasty Versus Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty in Dysfunctional Hemodialysis Grafts and Native Fistulae. *J Endovasc Ther* 15266028231215212. <https://doi.org/10.1177/15266028231215212>
- Massmann, A., Fries, P., Obst-Gleditsch, K., Minko, P., Shayesteh-Kheslat, R., Buecker, A., 2015. Paclitaxel-coated balloon angioplasty for symptomatic central vein restenosis in patients with hemodialysis fistulas. *J Endovasc Ther* 22, 74–79.
<https://doi.org/10.1177/1526602814566907>
- McGuire, W.P., Rowinsky, E.K., Rosenshein, N.B., Grumbine, F.C., Ettinger, D.S., Armstrong, D.K., Donehower, R.C., 1989. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med* 111, 273–279. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-4-273>
- Medtronic, n.d. IN.PACT Admiral - Drug-Coated Balloons [WWW Document]. URL <https://europe.medtronic.com/xd-en/healthcare-professionals/products/cardiovascular/drug-coated-balloons/inpact-drug-coated-balloon.html> (accessed 2.22.23).
- Mehrotra, S., Paramasivam, G., Mishra, S., 2017. Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *Curr Cardiol Rep* 19, 10.
<https://doi.org/10.1007/s11886-017-0823-4>
- Monteleone, P.P., Banerjee, S., Kothapalli, P., Stern, A.D., Fehder, D., Ginor, R., Vollmar, D., Fry, E.T.A., Pirwitz, M.J., 2020. The Market Reacts Quickly: Changes in Paclitaxel Vascular Device Purchasing Within the Ascension Healthcare System. *J Invasive Cardiol* 32, 18–24.
- Moreno-Sánchez, T., Moreno-Ramírez, M., Machancoses, F.H., 2024. Multicenter randomized controlled trial to assess the effectiveness of PASSEO-LUX DCB® drug coated balloon compared to plain balloon angioplasty of arteriovenous fistulae for hemodialysis: Two-years results. *J Vasc Access* 11297298241272259.
<https://doi.org/10.1177/11297298241272259>
- Mori, S., Yamauchi, Y., Doijiri, T., Tobita, K., Hishikari, K., Honda, Y., Tsutsumi, M., Kobayashi, N., Yamawaki, M., Ito, Y., 2023. Comparison Between Clinical Outcomes of Low- and High-Dose Paclitaxel Drug-Coated Balloon in Endovascular Therapy for Femoropopliteal Lesion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 46, 590–597.
<https://doi.org/10.1007/s00270-022-03289-7>
- Neumaier, J., 2017. Paclitaxel bei NSCLC angepasst dosieren. *Im Focus Onkologie* 20, 23–23. <https://doi.org/10.1007/s15015-017-3361-4>
- Nordanstig, J., James, S., Andersson, Manne, Andersson, Mattias, Danielsson, P., Gillgren, P., Delle, M., Engström, J., Fransson, T., Hamoud, M., Hilbertson, A., Johansson, P., Karlsson, L., Kragsterman, B., Lindgren, H., Ludwigs, K., Mellander, S., Nyman, N., Renlund, H., Sigvant, B., Skoog, P., Starck, J., Tegler, G., Toivola, A., Truedson, M., Wahlgren, C.-M., Wallinder, J., Öjersjö, A., Falkenberg, M., 2020. Mortality with Paclitaxel-Coated Devices in Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 383, 2538–2546. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005206>
- Ott, I., Cassese, S., Groha, P., Steppich, B., Voll, F., Hadamitzky, M., Ibrahim, T., Kufner, S., Dewitz, K., Wittmann, T., Kasel, A.M., Laugwitz, K.-L., Schunkert, H., Kastrati, A., Fusaro, M., 2017. ISAR-PEBIS (Paclitaxel-Eluting Balloon Versus Conventional Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis of Superficial Femoral Artery): A Randomized Trial. *J Am Heart Assoc* 6, e006321.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006321>
- Ozdemir, M., Taydas, O., 2024. Comparison of the efficacy of drug-coated balloon angioplasty and conventional balloon angioplasty in the endovascular treatment of

- thrombosed arteriovenous dialysis fistulas. *Ther Apher Dial*.
<https://doi.org/10.1111/1744-9987.14197>
- Paclitaxel STADA 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 2019.
- Parikh, S.A., Schneider, P.A., Mullin, C.M., Rogers, T., Gray, W.A., 2023. Mortality in randomised controlled trials using paclitaxel-coated devices for femoropopliteal interventional procedures: an updated patient-level meta-analysis. *Lancet* 402, 1848–1856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02189-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02189-X)
- Perdue JR., R.E., Hartwell, J.L., 1969. The search for plant sources of anticancer drugs.
- Pósa, A., Nyolczas, N., Hemetsberger, R., Pavo, N., Petnehazy, O., Petrasi, Z., Sangiorgi, G., Gyöngyösi, M., 2010. Optimization of drug-eluting balloon use for safety and efficacy: evaluation of the 2nd generation paclitaxel-eluting DIOR-balloon in porcine coronary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv* 76, 395–403.
<https://doi.org/10.1002/ccd.22468>
- Reinecke, H., Unrath, M., Freisinger, E., Bunzemeier, H., Meyborg, M., Lüders, F., Gebauer, K., Roeder, N., Berger, K., Malyar, N.M., 2015a. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J* 36, 932–938. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv006>
- Reinecke, H., Unrath, M., Freisinger, E., Bunzemeier, H., Meyborg, M., Lüders, F., Gebauer, K., Roeder, N., Berger, K., Malyar, N.M., 2015b. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J* 36, 932–938. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv006>
- Rosenfield, K., Jaff, M.R., White, C.J., Rocha-Singh, K., Mena-Hurtado, C., Metzger, D.C., Brodmann, M., Pilger, E., Zeller, T., Krishnan, P., Gammon, R., Müller-Hülsbeck, S., Nehler, M.R., Benenati, J.F., Scheinert, D., 2015. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 373, 145–153.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406235>
- Ruan, W., Lim, H.H., Surana, U., 2019. Mapping Mitotic Death: Functional Integration of Mitochondria, Spindle Assembly Checkpoint and Apoptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 6.
- Scheinert, D., Duda, S., Zeller, T., Krankenberg, H., Rieke, J., Bosiers, M., Tepe, G., Naisbitt, S., Rosenfield, K., 2014. The LEVANT I (Lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 7, 10–19.
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.05.022>
- Scheller, B., Clever, Y.P., Kelsch, B., Hehrlein, C., Bocksch, W., Rutsch, W., Haghi, D., Dietz, U., Speck, U., Böhm, M., Cremers, B., 2012. Long-Term Follow-Up After Treatment of Coronary In-Stent Restenosis With a Paclitaxel-Coated Balloon Catheter. *JACC: Cardiovascular Interventions* 5, 323–330.
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.01.008>
- Scheller, B., Hehrlein, C., Bocksch, W., Rutsch, W., Haghi, D., Dietz, U., Böhm, M., Speck, U., 2008. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol* 97, 773–781.
<https://doi.org/10.1007/s00392-008-0682-5>
- Scheller, B., Hehrlein, C., Bocksch, W., Rutsch, W., Haghi, D., Dietz, U., Böhm, M., Speck, U., 2006. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med* 355, 2113–2124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061254>
- Schmidt, A., Piorkowski, M., Werner, M., Ulrich, M., Bausback, Y., Bräunlich, S., Ick, H., Schuster, J., Botsios, S., Kruse, H.-J., Varcoe, R.L., Scheinert, D., 2011. First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 58, 1105–1109.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.034>
- Schneider, P.A., Brodmann, M., Mauri, L., Laird, J., Soga, Y., Micari, A., Ansel, G., Shishehbor, M.H., Krishnan, P., Gao, Q., Ouriel, K., Zeller, T., 2020. Paclitaxel exposure: Long-term safety and effectiveness of a drug-coated balloon for

- claudication in pooled randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 96, 1087–1099. <https://doi.org/10.1002/ccd.29152>
- Schneider, P.A., Laird, J.R., Doros, G., Gao, Q., Ansel, G., Brodmann, M., Micari, A., Shishehbor, M.H., Tepe, G., Zeller, T., 2019. Mortality Not Correlated With Paclitaxel Exposure: An Independent Patient-Level Meta-Analysis of a Drug-Coated Balloon. *J Am Coll Cardiol* 73, 2550–2563. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.013>
- Schneider, P.A., Laird, J.R., Tepe, G., Brodmann, M., Zeller, T., Scheinert, D., Metzger, C., Micari, A., Sachar, R., Jaff, M.R., Wang, H., Hasenbank, M.S., Krishnan, P., IN.PACT SFA Trial Investigators, 2018. Treatment Effect of Drug-Coated Balloons Is Durable to 3 Years in the Femoropopliteal Arteries: Long-Term Results of the IN.PACT SFA Randomized Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 11, e005891. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005891>
- Schneider, P.A., Varcoe, R.L., Secemsky, E., Schermerhorn, M., Holden, A., 2021. Update on paclitaxel for femoral-popliteal occlusive disease in the 15 months following a summary level meta-analysis demonstrated increased risk of late mortality and dose response to paclitaxel. *Journal of Vascular Surgery* 73, 311–322. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.07.093>
- Secemsky, E.A., Song, Y., Schermerhorn, M., Yeh, R.W., 2022. Update From the Longitudinal Assessment of Safety of Femoropopliteal Endovascular Treatment With Paclitaxel-Coated Devices Among Medicare Beneficiaries: The SAFE-PAD Study. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 15, e012074. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.122.012074>
- Shishehbor, M.H., Scheinert, D., Jain, A., Brodmann, M., Tepe, G., Ando, K., Krishnan, P., Iida, O., Laird, J.R., Schneider, P.A., Rocha-Singh, K.J., Zeller, T., 2023. Comparison of Drug-Coated Balloons vs Bare-Metal Stents in Patients With Femoropopliteal Arterial Disease. *J Am Coll Cardiol* 81, 237–249. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.016>
- Song, P., Rudan, D., Zhu, Y., Fowkes, F.J.I., Rahimi, K., Fowkes, F.G.R., Rudan, I., 2019. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health* 7, e1020–e1030. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30255-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30255-4)
- Speck, U., Stolzenburg, N., Peters, D., Scheller, B., 2016. How does a drug-coated balloon work? Overview of coating techniques and their impact. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 57, 3–11.
- Steiner, S., Schmidt, A., Zeller, T., Tepe, G., Thieme, M., Maiwald, L., Schröder, H., Euringer, W., Popescu, C., Brechtel, K., Brucks, S., Blessing, E., Schuster, J., Langhoff, R., Schellong, S., Weiss, N., Beschorner, U., Wittig, T., Scheinert, D., 2022. Low-Dose vs High-Dose Paclitaxel-Coated Balloons for Femoropopliteal Lesions: 2-Year Results From the COMPARE Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 15, 2093–2102. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2022.08.004>
- Teichgräber, U., Lehmann, T., Ingwersen, M., Aschenbach, R., Zeller, T., Brechtel, K., Blessing, E., Lichtenberg, M., von Flotow, P., Heilmeyer, B., Sixt, S., Brucks, S., Erbel, C., Beschorner, U., Werk, M., Rimbau, V., Wienke, A., Klumb, C., Thieme, M., Scheinert, D., 2022. Long-Term Effectiveness and Safety of Femoropopliteal Drug-Coated Balloon Angioplasty: 5-Year Results of the Randomized Controlled EffPac Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 45, 1774–1783. <https://doi.org/10.1007/s00270-022-03265-1>
- Tepe, G., Schnorr, B., Albrecht, T., Brechtel, K., Claussen, C.D., Scheller, B., Speck, U., Zeller, T., 2015. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc Interv* 8, 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.07.023>
- Tepe, G., Schroeder, H., Albrecht, T., Reimer, P., Diehm, N., Baeriswyl, J.-L., Brechtel, K., Speck, U., Zeller, T., 2020. . *J Endovasc Ther* 27, 276–286. <https://doi.org/10.1177/1526602820907917>

- Tepe, G., Zeller, T., Albrecht, T., Heller, S., Schwarzwälder, U., Beregi, J.-P., Claussen, C.D., Oldenburg, A., Scheller, B., Speck, U., 2008. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 358, 689–699. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706356>
- Therasse, E., Caty, V., Gilbert, P., Giroux, M.-F., Perreault, P., Bouchard, L., Oliva, V.L., Lespérance, J., Ethier, J., Ouellet, G., Francoeur, M., Cournoyer, S., Soulez, G., 2021. Safety and Efficacy of Paclitaxel-Eluting Balloon Angioplasty for Dysfunctional Hemodialysis Access: A randomized trial Comparing with Angioplasty Alone. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 32, 350-359.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2020.10.030>
- Trerotola, S.O., Saad, T.F., Roy-Chaudhury, P., 2020. The Lutonix AV Randomized Trial of Paclitaxel-Coated Balloons in Arteriovenous Fistula Stenosis: 2-Year Results and Subgroup Analysis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 31, 1-14.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.08.035>
- Tsao, C.W., Aday, A.W., Almarzooq, Z.I., Alonso, A., Beaton, A.Z., Bittencourt, M.S., Boehme, A.K., Buxton, A.E., Carson, A.P., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M.S.V., Evenson, K.R., Eze-Nliam, C., Ferguson, J.F., Generoso, G., Ho, J.E., Kalani, R., Khan, S.S., Kissela, B.M., Knutson, K.L., Levine, D.A., Lewis, T.T., Liu, J., Loop, M.S., Ma, J., Mussolino, M.E., Navaneethan, S.D., Perak, A.M., Poudel, R., Rezk-Hanna, M., Roth, G.A., Schroeder, E.B., Shah, S.H., Thacker, E.L., VanWagner, L.B., Virani, S.S., Voecks, J.H., Wang, N.-Y., Yaffe, K., Martin, S.S., 2022. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 145, e153–e639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>
- Two Trials Halted in Wake of Study Linking Paclitaxel-Coated Devices to Deaths in PAD [WWW Document], 2018. . TCTMD.com. URL <https://www.tctmd.com/news/two-trials-halted-wake-study-linking-paclitaxel-coated-devices-deaths-pad> (accessed 2.11.23).
- Wall, M.E., Wani, M.C., 1995. Camptothecin and taxol: discovery to clinic--thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 55, 753–760.
- Walsh, V., Goodman, J., 2002a. From taxol to taxol®: The changing identities and ownership of an anti-cancer drug. *Medical Anthropology* 21, 307–336. <https://doi.org/10.1080/01459740214074>
- Walsh, V., Goodman, J., 2002b. The billion dollar molecule: Taxol in historical and theoretical perspective, in: *Biographies of Remedies*. Brill, pp. 245–267. https://doi.org/10.1163/9789004333499_013
- Walsh, V., Goodman, J., 1999. Cancer chemotherapy, biodiversity, public and private property: the case of the anti-cancer drug Taxol. *Social Science & Medicine* 49, 1215–1225. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(99\)00161-6](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(99)00161-6)
- Wani, M.C., Taylor, H.L., Wall, M.E., Coggon, P., McPhail, A.T., 1971. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. <https://doi.org/10.1021/ja00738a045>
- Weaver, B.A., 2014. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *MBoC* 25, 2677–2681. <https://doi.org/10.1091/mbc.e14-04-0916>
- Weckmann, G., Chenot, J.-F., Stracke, S., 2019. S3-Leitlinie Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis.
- Werk, M., Albrecht, T., Meyer, D.-R., Ahmed, M.N., Behne, A., Dietz, U., Eschenbach, G., Hartmann, H., Lange, C., Schnorr, B., Stiepani, H., Zoccai, G.B., Hänninen, E.L., 2012. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv* 5, 831–840. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971630>
- Xu, Y., Liu, J., Zhang, J., Zhuang, B., Jia, X., Fu, W., Wu, D., Wang, F., Zhao, Y., Guo, P., Bi, W., Wang, S., Guo, W., 2021. Long-term safety and efficacy of angioplasty of femoropopliteal artery disease with drug-coated balloons from the AcoArt I trial. *Journal of Vascular Surgery* 74, 756-762.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.01.041>
- Zeller, T., Baumgartner, I., Scheinert, D., Brodmann, M., Bosiers, M., Micari, A., Peeters, P., Vermassen, F., Landini, M., Snead, D.B., Kent, K.C., Rocha-Singh, K.J., 2014. Drug-Eluting Balloon Versus Standard Balloon Angioplasty for Infrapopliteal Arterial

- Revascularization in Critical Limb Ischemia: 12-Month Results From the IN.PACT DEEP Randomized Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 64, 1568–1576. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1198>
- Zhang, Y., Hu, G., Yuan, Z., Chen, L., 2012. Glycosylated Hemoglobin in Relationship to Cardiovascular Outcomes and Death in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* 7, e42551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042551>
- Zhao, Yiping, Wang, P., Wang, Y., Zhang, Lihong, Zhao, Yu, Li, H., He, Q., Liu, H., Luo, J., Jia, X., Yu, Z., Guo, W., Zhang, Lan, 2024. Drug-Coated Balloon Angioplasty for Dysfunctional Arteriovenous Hemodialysis Fistulae: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 19, 336–344. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000359>
- Zhen, Y., Ren, H., Chen, J., Chang, Z., Wang, C., Zheng, J., 2022. Systematic Review and Meta-Analysis of Drug-Coated Balloon Angioplasty for In-Stent Restenosis in Femoropopliteal Artery Disease. *J Vasc Interv Radiol* 33, 368-374.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2021.12.007>
- zohman, 2019. BASIL-3 and SWEDEPAD trials paused for review of paclitaxel meta-analysis data. *Vascular News*. URL <https://vascularnews.com/basil-3-swedepad-trials-paused-paclitaxel/> (accessed 9.13.24).
- Zwiener, I., Blettner, M., Hommel, G., 2011. Survival analysis: part 15 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 108, 163–169. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0163>

8 Abkürzungsverzeichnis

1-JÜR	1-Jahresüberlebensrate
2-JÜR	2-Jahresüberlebensrate
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
1-JMR	1-Jahresüberlebensrate
2-JMR	2-Jahresmortalitätsrate
5-JMR	5-Jahresmortalitätsrate
95%-CI	95%-Konfidenzintervall
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
CLI	Kritische Extremitätenischämie
DCB	„drug-coated balloon“, Arzneimittel-beschichteter Ballonkatheter
DES	„drug-eluting stent“, Arzneimittel-beschichteter Stent
FDA	Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCB	„paclitaxel-coated balloon“, Paclitaxel-beschichteter Ballon
PCD	„paclitaxel-coated device“, Paclitaxel-beschichtetes Medizinprodukt
PES	„paclitaxel-eluting stent“, Paclitaxel-beschichteter Stent
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
NAST	Nierenarterienstenose
SD	Standardabweichung
TIA	Transiente ischämische Attacke
TIPS-Anlage	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
UCB	„uncoated balloon“, unbeschichteter Ballon
UKS	Universitätsklinikums des Saarlandes

9 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

9.1 Tabellen

Tabelle 4.1: Technische Daten des verwendeten Ballons in dieser Studie ("ELUTAX-SV, Paclitaxel coated balloon catheter," n.d.)	14
Tabelle 4.2: Technische Daten der verwendeten Stents in dieser Studie ("Eluvia™ Drug-Eluting Vascular Stent System," n.d.; "https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/p110010c.pdf," n.d.)	14
Tabelle 5.1: Analyse des ersten Anschreibens: Darstellung der genauen Unterteilung der erfolgten Rückmeldungen per Post (Fragebogen kam zurück / verwertbar/ nicht verwertbar), E-Mail, Anruf. Dabei galt eine verwertbare Antwort als ein verwertbarer (zuzuordnender) Fragebogen, ein Anruf, eine E-Mail oder eine Information durch die Post, dass der Patient verstorben ist. Des Weiteren werden hier relative und absolute Zahlen in Bezug auf die gesamte Anzahl der versendeten Briefe in der ersten Anschreibrunde visualisiert.	24
Tabelle 5.2: Analyse des zweiten Anschreibens: Darstellung der genauen Unterteilung der erfolgten Rückmeldungen per Post (Fragebogen kam zurück/ verwertbar/ nicht verwertbar), E-Mail, Anruf. Dabei galt eine verwertbare Antwort als ein verwertbarer (zuzuordnender) Fragebogen, ein Anruf, eine E-Mail oder eine Information durch die Post, dass der Patient verstorben ist. Des Weiteren werden hier relative und absolute Zahlen in Bezug auf die gesamte Anzahl der versendeten Briefe in der zweiten Anschreibrunde visualisiert.	25
Tabelle 5.3: Gesamtübersicht beider Anschreibrunden	26
Tabelle 5.4: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten des gesamten Patientenkollektives	27
Tabelle 5.5: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten des gesamten Patientenkollektives ohne Patienten nach alleinigen Promus-Stenting	29
Tabelle 5.6: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten der PAVK-Patienten	32
Tabelle 5.7: Gesamtübersicht der PAVK-Stadienverteilung nach Fontaine bei Erstintervention nach Geschlecht und verstorbenen Patienten	34
Tabelle 5.8: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten der Dialyseshunt-Patienten	35
Tabelle 5.9: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz der vaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten der gesamten Nierenarterienstenose-Patienten	37
Tabelle 5.10: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten der viszerale AVK-Patienten	40
Tabelle 5.11: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten der Leberinterventions-Patienten	41
Tabelle 5.12: Allgemeine Patientendaten und Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten der individuellen Heilversuche	43
Tabelle 5.13: Übersichtsdarstellung der Überlebens- und Mortalitätsraten, sowie der mittleren Überlebensdauer des gesamten Paclitaxel-Patientenkollektives am UKS Homburg. (JMR=Jahresmortalitätsrate; JÜR=Jahresüberlebensrate)	51
Tabelle 5.14: Übersichtsdarstellung der Überlebens- und Mortalitätsraten, sowie der mittleren Überlebensdauer der PAVK-Gruppe des Patientenkollektives am UKS Homburg. (JMR=Jahresmortalitätsrate; JÜR=Jahresüberlebensrate)	54

Tabelle 5.15: Übersichtsdarstellung der Überlebens- und Mortalitätsraten, sowie der mittleren Überlebensdauer der Dialyseshunt-Gruppe des Patientenkollektives am UKS Homburg.	57
Tabelle 5.16: Übersichtsdarstellung der Überlebens- und Mortalitätsraten, sowie der mittleren Überlebensdauer der NAST-Gruppe des Patientenkollektives am UKS Homburg. (JMR=Jahresmortalitätsrate; JÜR=Jahresüberlebensrate)	60
Tabelle 5.17: Übersichtsdarstellung der Überlebens- und Mortalitätsraten der PAVK-, Dialyseshunt- und NAST-Gruppe.	61
Tabelle 5.18: Verabreichtet Paclitaxel-Konzentrationen (μg) bei Erstintervention der Elutax-behandelten Patienten. (SD=Standardabweichung)	63
Tabelle 5.19: Verabreichte Paclitaxel-Konzentration (μg) bei Erstintervention der Elutax-behandelten Patienten: Hier Darstellung der korrigierten Subgruppen (Subgruppengröße-PAVK-Patienten=korrigierte Subgruppengröße). (SD=Standardabweichung)	63
Tabelle 5.20: Darstellung der nur mit dem Paclitaxel-beschichteten Ballon „Elutax“ behandelten Patienten der PAVK-Subgruppe.	64
Tabelle 5.21: Univariable Cox-Regression der nur mit dem Paclitaxel-beschichteten Ballon „Elutax“ behandelten Patienten der PAVK-Subgruppe bei Erstintervention. Die Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics durch Sebastian Wasenberg. (Exp(B)=Hazard ratio (HR)).	65
Tabelle 6.1: Mittels der Kaplan-Meier-Analyse bestimmbarer Daten des gesamten Paclitaxel-behandelten Patientenkollektivs, der PAVK- und Dialyse-Gruppe. (JMR=Jahresmortalitätsrate; JÜR=Jahresüberlebensrate; CI=Konfidenzintervall)	77
Tabelle 6.2: Mittels Kaplan-Meier-Analyse bestimmbarer Daten der NAST-Gruppe. (JMR=Jahresmortalitätsrate; JÜR=Jahresüberlebensrate)	78
Tabelle 6.3: Kreuzrisiko bei verschiedenen Manifestationen der Atherothrombose. (Deutsche Gesellschaft für Angiologie und Gesellschaft für Gefäßmedizin, 2015; Mach et al., 2020). (PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; TIA: transient ischämische Attacke)	84

9.2 Abbildungen

Abbildung 4.1: Subgruppeneinteilung	15
Abbildung 4.2: Unterteilung verstorbener Patienten nach Subgruppen	18
Abbildung 4.3: Patienten nach alleiniger Elutax-Intervention zur Dosisberechnung bei Erstintervention	19
Abbildung 5.1: Darstellung der Auswertung des zweiten Anschreibens	25
Abbildung 5.2: Im Rahmen der retrospektiven Studie gebildete Subgruppen. (n=Patientenanzahl)	31
Abbildung 5.3: PAVK-Stadien nach Fontaine bei Erstintervention der PAVK-Gruppe	34
Abbildung 5.4: Subgruppenanalyse der Nierenarterienstenose-Gruppe	38
Abbildung 5.5: Insgesamt verstorbene Patienten unterteilt nach Subgruppen	46
Abbildung 5.6: Kaplan-Meier-Kurve und Konfidenzintervalle des gesamten Patientenkollektives (n=769) über acht Jahre. (rot=95%-Konfidenzintervalle; Kreuz=Zensur; blau=gefährdete Patienten)	47
Abbildung 5.7: Gegenüberstellung Kaplan-Meier-Kurve nach Geschlecht der Patienten des gesamten Patientenkollektives (n=769). (Kreuz=Zensur; rot=gefährdete weibliche Patienten; blau=gefährdete männliche Patienten)	48

Abbildung 5.8: Kaplan-Meier-Kurve und Konfidenzintervalle des gesamten Paclitaxel-Patientenkollektives (n=761) über acht Jahre. (Kreuz= Zensur; rot=95%-Konfidenzintervalle; blau=gefährdete Patienten)	49
Abbildung 5.9: Kaplan-Meier-Kurve des gesamten Paclitaxel-Patientenkollektives (n=761) nach Geschlecht. (Kreuz=Zensur; blau=gefährdete männliche Patienten; rot=gefährdete weibliche Patienten)	50
Abbildung 5.10: Kaplan-Meier-Kurve und Konfidenzintervalle der PAVK-Subgruppe (n=569) über acht Jahre. (Kreuz= Zensur; rot=95%-Konfidenzintervalle; blau=gefährdete Patienten)	52
Abbildung 5.11: Kaplan-Meier-Kurve der PAVK-Subgruppe (n=569) nach Geschlecht. (Kreuz=Zensur; blau=gefährdete männliche Patienten; rot=gefährdete weibliche Patienten)	53
Abbildung 5.12: Kaplan-Meier-Kurve und Konfidenzintervalle der Dialyseshunt-Subgruppe (n=107) über acht Jahre. (Kreuz= Zensur; rot=95%-Konfidenzintervalle; blau=gefährdete Patienten)	55
Abbildung 5.13: Kaplan-Meier-Kurve der Dialyseshunt-Subgruppe (n=107) nach Geschlecht. (Kreuz=Zensur; blau=gefährdete männliche Patienten; rot=gefährdete weibliche Patienten)	56
Abbildung 5.14: Kaplan-Meier Kurve der Nierenarterienstenose-Subgruppe (n=68) über acht Jahre. (Kreuz= Zensur; rot=95%-Konfidenzintervalle; blau=gefährdete Patienten)	58
Abbildung 5.15: Kaplan-Meier-Kurve der NAST-Subgruppe (n=68) nach Geschlecht. (Kreuz=Zensur; blau=gefährdete männliche Patienten; rot=gefährdete weibliche Patienten)	59
Abbildung 5.16: Patienten nach alleiniger Elutax-Intervention zur Dosisberechnung bei Erstintervention	62

10 Anhang

10.1 Anlage 1 - Informationsschreiben

Radiologisches Zentrum

Klinik für

Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bucker, M.Sc.



UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes

Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Diagnostische
und Interventionelle Radiologie, Gebäude 50.1, D-66421 Homburg

Gebäude 50.1, D-66421 Homburg
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 46 00
Fax 0 68 41 / 16 – 2 46 96
E-Mail radiodiagnostik@uks.eu
Web www.uks.eu/radiodiagnostik

Verlaufskontrolle durch die Radiologie des UKS

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde in der Vergangenheit eine minimal invasive
interventionelle Behandlung durch meine Klinik durchgeführt.
Ich wäre Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns aus Gründen der
Qualitätssicherung den beigefügten kurzen Fragebogen
beantworten und in dem frankierten Rückumschlag
zurückschicken. Alternativ können Sie uns gerne wochentags
unter der folgenden Telefonnummer kontaktieren:

06841 16 26172

oder den ausgefüllten Fragebogen per Fax senden an:

06841 16 24678

Selbstverständlich ist die Teilnahme an dieser Befragung
absolut freiwillig. Nähere Informationen finden Sie im
beigefügten Informationsblatt.

Im Voraus meinen besten Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen

Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bucker, M.Sc.
Direktor der Klinik

Sekretariat des Klinikdirektors
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 46 01
Fax 0 68 41 / 16 – 2 46 96

CT, Gebäude 41 und 57
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 27 66
Fax 0 68 41 / 16 – 2 31 30

MRT, Gebäude 50.1
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 46 46
Fax 0 68 41 / 16 – 2 46 55

Angiographie, Gebäude 50.1
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 46 19
Fax 0 68 41 / 16 – 2 46 54

**Konv. Röntgen / Durchleuchtung / Knochendichtemessung
IMED Gebäude 41**
Telefon 0 68 41 / 16 – 1 51 91
Fax 0 68 41 / 16 – 1 54 63

Konv. Röntgen, Gebäude 57
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 27 68
Fax 0 68 41 / 16 – 2 31 30

**Mammographie / Röntgen
Frauen-Kinder-Klinik, Geb. 9**
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 81 36
Fax 0 68 41 / 16 – 2 84 28

Archiv Gebäude 57
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 26 12
Fax 0 68 41 / 16 – 2 28 17

Studiensekretariat, Geb. 77
Diane Wagner-Jochem
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 61 72
Fax 0 68 41 / 16 – 2 46 78
diane.wagner-jochem@uks.eu

Studierendensekretariat, Geb. 50.1
Telefon 0 68 41 / 16 – 2 46 01
Fax 0 68 41 / 16 – 2 46 96
radiologie-sekretariat@uks.eu

10.2 Anlage 2 - Fragebogen 1

Radiologisches Zentrum

Klinik für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bückner, M.Sc.



UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes

Mit Ausfüllen des Fragebogens willige ich in die Teilnahme an der Befragung ein.

Die Beschwerden meiner Schaufensterkrankheit (periphere arterielle Verschlusskrankheit, PAVK) haben sich seit meiner letzten Behandlung am Universitätsklinikum des Saarlandes:

☐ verbessert ☐ unverändert ☐ verschlechtert

Falls Ihr/e Angehörige/r verstorben sein sollte, bitten wir Sie um Nennung von:

Todesursache und Sterbedatum

.....

Sind Sie einverstanden, die behandelnden Ärzte in Bezug auf die Schaufensterkrankheit von der ärztlichen Schweigepflicht zu entbinden? Hiermit möchten wir herausfinden, ob in diesem Zusammenhang weitere Medizinprodukte mit Medikamentenbeschichtung bei Ihnen eingesetzt wurden.

☐ NEIN

☐ JA, bitte ggf. Name und Ort des zuletzt betreuenden Hausarztes:

.....

Besteht zurzeit eine Schaufensterkrankheit bedingt eingeschränkte Gehstrecke?

☐ JA, ☐ weniger als 200 Meter ☐ mehr als 200 Meter Gehstrecke

☐ NEIN

Bestehen durch die Schaufensterkrankheit zurzeit Ruheschmerzen in den Beinen?

☐ JA ☐ NEIN

Radiologisches Zentrum

Klinik für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bückner, M.Sc.



UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes

Haben Sie aktuell eine nicht heilende offene Wunde am Bein, Fuß oder Zehen?

☐ JA

☐ NEIN

Wurden seit dieser Behandlung weitere Gefäßeingriffe durchgeführt?

☐ JA,
bitte Krankenhaus der Behandlung benennen, wenn
abweichend vom Universitätsklinikum des Saarlandes:

.....

☐ NEIN

Sind Sie aktuell Raucher?

☐ JA. Wie viele Päckchen rauchen Sie pro Tag?

☐ NEIN

Haben Sie jemals geraucht?

☐ JA. Wie viele Jahre bisher?

☐ NEIN, Nie-Raucher

Wie viele Päckchen hatten Sie damals pro Tag geraucht?

Ort, Datum

Unterschrift Patient/in oder Angehörige/r

10.3 Anlage 3 - Fragebogen 2

Radiologisches Zentrum

Klinik für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bückner, M.Sc.



UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes

Mit Ausfüllen des Fragebogens willige ich in die Teilnahme an der Befragung ein.

Die Krankheitssymptome die zur Behandlung geführt haben – entweder einer **Schaufensterkrankheit (Periphere arterielle Verschlusskrankheit PAVK)**, eines Blutwäsche **Dialyse-Shunt** oder einer **Nierenarterienverengung** – haben sich seit meiner letzten Behandlung am Universitätsklinikum des Saarlandes:

- ☐ verbessert ☐ unverändert ☐ verschlechtert

Wurden seit dieser Behandlung weitere Gefäßeingriffe durchgeführt?

- ☐ JA, bitte Krankenhaus der Behandlung benennen, wenn abweichend vom Universitätsklinikum des Saarlandes:

.....

- ☐ NEIN

Falls Ihr/e Angehörige/r verstorben sein sollte, bitten wir Sie um Nennung von:

Todesursache und Sterbedatum

.....

Sind Sie einverstanden, die behandelnden Ärzte in Bezug auf die Schaufensterkrankheit von der ärztlichen Schweigepflicht zu entbinden? Hiermit möchten wir herausfinden, ob in diesem Zusammenhang weitere Medizinprodukte mit Medikamentenbeschichtung bei Ihnen eingesetzt wurden.

- ☐ NEIN
☐ JA, bitte Name und Ort des zuletzt betreuenden Hausarztes:

.....

Besteht zurzeit eine Schaufensterkrankheit bedingt eingeschränkte Gehstrecke?

- ☐ JA, ☐ weniger als 200 Meter ☐ mehr als 200 Meter Gehstrecke

- ☐ NEIN

Bestehen durch die Schaufensterkrankheit zurzeit Ruheschmerzen in den Beinen?

- ☐ JA ☐ NEIN

Radiologisches Zentrum

Klinik für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie



UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bückner, M.Sc.

Haben Sie aktuell eine nicht heilende offene Wunde am Bein, Fuß oder Zehen?

☐ JA

☐ NEIN

Sind Sie aktuell Raucher?

☐ JA, wie viele Päckchen rauchen Sie pro Tag?

☐ NEIN

Haben Sie jemals geraucht?

☐ JA, wie viele Jahre bisher?

☐ NEIN, Nie-Raucher

wie viele Päckchen pro Tag?

Wenn Sie einen Dialyseshunt haben, in welchem Jahr wurde dieser angelegt?
Wie lange liegt der letzte Eingriff zurück?

Wenn Sie eine Behandlung der Nierenarterienverengung hatten, wie lange liegt
der letzte Eingriff zurück?

Bitte nennen Sie den aktuellen Blutdruck

Wie viele Medikamente (Anzahl) nehmen Sie aktuell gegen erhöhten Blutdruck?

Ort, Datum

Name in Druckschrift

Unterschrift Patient/in, Angehörige/r

10.4 Anlage 4 - Infoblatt zur Patientenbefragung und zum Datenschutz

Radiologisches Zentrum

Klinik für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bucker, M.Sc.



UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes

INFOBLATT zur Patientenbefragung

Sehr geehrte Patienten,

wir wollen mit dem Ihnen übermittelten Fragebogen eine Aussage zur Qualität der bei Ihnen eingesetzten Medizinprodukte ermitteln. Wir sind im Rahmen des Qualitätsmanagements dazu verpflichtet, derartige Überprüfungen durchzuführen; allerdings ist die genaue Art dieser Überprüfung nicht festgelegt und eine derartige Befragung nicht direkt gesetzlich vorgeschrieben.

Damit wir anhand der gestellten Fragen die Qualität der eingesetzten Medizinprodukte beurteilen können, müssen wir auch wissen, ob bei Ihnen weitere ähnliche Medizinprodukte (Ballonkatheter, Stents) zum Einsatz kamen. Diese Information möchten wir im Falle Ihres Einverständnisses bei Ihren behandelnden Ärzten abfragen, weshalb Sie im Rahmen des Fragebogens um eine Aufhebung der Schweigepflicht dieser Ärzte uns gegenüber gebeten werden.

Die von Ihnen erhobenen Daten werden bei uns in einer Datenbank anonymisiert, so dass eine Verknüpfung der Daten mit Ihrer Person nicht möglich ist. Im Falle einer geplanten wissenschaftlichen Veröffentlichung werden Ihre Patientendaten selbstverständlich **nicht** genannt werden, was aufgrund der Anonymisierung auch nicht möglich ist.

Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bucker, M.Sc.
Direktor der Klinik

Radiologisches Zentrum

Klinik für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie



Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bückner, M.Sc.

Schutz Ihrer personenbezogenen Daten

Ihre Identität wird niemals offengelegt und alle erfassten Informationen bleiben vertraulich. Ihre Daten werden anonymisiert ausgewertet. Jedwede Weitergabe oder Publikation von Daten wird ausschließlich in anonymisierter Form erfolgen; d.h. eine Zuordnung zu Ihrer Person wird nicht möglich sein.

Basierend auf den gesetzlichen Bestimmungen haben Sie auch das Recht, die über Sie erfassten Daten einzusehen, oder deren Löschung zu veranlassen.

Weiterhin haben Sie das Recht, eine Beschwerde bezüglich der Handhabung Ihrer Daten bei der zuständigen Datenschutzbehörde einzureichen:

Datenschutzbeauftragter in Deutschland:

Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
Husaren-Str. 30
53117 Bonn
Tel. 0228 9977990
Email: poststelle @bdi.bund.de

Datenschutzbeauftragter der für das Prüfzentrum zuständigen Behörde:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit
Fritz-Dobisch-Str. 12
66111 Saarbrücken
Tel. 0681 947810
Email: poststelle @datenschutz.saarland.de

Die geplante Dauer der Nutzung Ihrer Daten im Rahmen dieser Studie beträgt 15 Jahre nach Studienende. Die Dauer der Speicherung Ihrer Daten nach Ende dieser Studie wird durch gesetzliche Bestimmungen geregelt. Alle Personen, die Zugang zu Ihren verschlüsselten und unverschlüsselten Daten haben, unterliegen, wenn sie die Daten bearbeiten, dem deutschen Datenschutzgesetz in seiner derzeit gültigen Fassung und der allgemeinen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO).

Sollten Sie Fragen oder Bedenken bezüglich der Handhabung Ihrer Daten in dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte zuerst an Ihren Prüfarzt. Er kann Ihre Bedenken, falls erforderlich, an diejenigen Personen weiterleiten, die für den Datenschutz bei der Universität des Saarlandes (formal Sponsor) oder am Prüfzentrum verantwortlich sind.

Kontakt Daten des Datenschutzbeauftragten der Universität

Meerwiesertalweg 15
66123 Saarbrücken
Tel.: 0681 302-2813
datenschutz @uni-saarland.de
www.uni-saarland.de/datenschutz

Kontakt Daten des Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums:

Frau Svenja Günther
Kirrberger Straße 100
D-66421 Homburg
Telefon: 0 68 41/16 23 43 0
E-Mail: datenschutz @uks.eu

11 Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Alexander Maßmann für die sehr gute Betreuung meiner Arbeit.

Ein weiterer ganz besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bückner in Homburg, der mir immer bei Fragen und Problemen rasch und hilfreich zur Seite stand.

Herzlich danken möchte ich vor allem Herrn Dr. Andreas Müller, der mich zu jederzeit sehr unterstützte, überaus motivierte und immer ein offenes Ohr hatte. Ohne ihn wäre diese Promotion nicht möglich gewesen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Diane Wagner-Jochem herzlich bedanken, die eine entscheidende Rolle beim Versand der Patientenbefragung und der Rückmeldungen hatte und auch immer eine sehr gute Ansprechpartnerin war. Für die Erteilung eines Zugangs zum SAP-Programm und bei Fragen rund um das SAP-Programm danke ich Frau Nina Ringeisen, der IT-Beauftragten der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes.

Danken möchte ich auch Herrn Sebastian Wasenberg, für die statistische Auswertung der Cox-Regressionsanalyse.

Schließlich danke ich von ganzen Herzen meinen wundervollen Eltern Ilona und Stefan Hirschmann, meinem verständnisvollen Freund Julian, und meiner ganzen Familie, die immer an mich geglaubt haben und glauben. Sie waren immer an meiner Seite und haben mich vollends unterstützt. Ihnen möchte ich diese Promotionsarbeit von Herzen widmen.

Ohne alle diese Personen wäre diese Promotion nicht möglich gewesen. Jede Person trug ganz individuell ihren Betrag dazu, sei es wissenschaftlich, aber vor allem auch menschlicher Natur.

12 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.