

Multivariable Regressionsanalyse basierend auf Daten  
der randomisiert kontrollierten EffPac-Studie: Effektivität  
von femoropoplitealer Paclitaxel-beschichteter  
Ballonangioplastie

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Selma Mietz  
geboren am 23.02.1996 in Potsdam

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber, Jena
2. PD Dr. med. Jürgen Zanow, Jena
3. PD Dr. med. Dr. rer. oec. Maximilian de Bucourt, Berlin

Tag der öffentlichen Verteidigung: 19.07.2021

## **Inhalt**

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Zusammenfassung .....	5
1. Einleitung.....	7
2. Ziele der Arbeit .....	13
3. publizierte Orgialarbeit.....	14
3.1. Publikationsbasierte Promotionsleistung.....	14
3.2. Multivariable Regression Analysis of Clinical Data from the Randomized- Controlled EffPac Trial: Efficacy of Femoropopliteal Drug-Coated Balloon Angioplasty, Mietz S, Lehmann T, Teichgräber U., Cardiovascular Interventional Radiology, 2020 .....	15
4. Diskussion .....	16
4.1. Methodik.....	16
4.2. Einflussfaktoren auf Ergebnisse der Angioplastie .....	20
4.2.1. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	20
4.2.2. Läsionseigenschaften .....	20
4.2.3. Patienteneigenschaften.....	23
4.3. Limitationen .....	25
5. Schlussfolgerung .....	26
6. Literatur- und Quellenverzeichnis .....	27
7. Anhang .....	31
7.1. Online Resource Multivariable Regression Analysis of Clinical Data from the Randomized-controlled EffPac Trial – Efficacy of Femoropopliteal Drug-Coated Balloon Angioplasty.....	31
7.2. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis .....	37
7.3. Lebenslauf.....	38
7.4. Ehrenwörtliche Erklärung .....	39
7.5. Danksagung .....	40

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria	
Abb.	Abbildung	
ABI	Ankle-Brachial-Index	Knöchel-Arm-Index
bzw.	beziehungsweise	
cm	Zentimeter	
CO	Kohlenmonoxid	
DCB	Drug-Coated Balloon	medikamentenbeschichteter Ballon
EffPac	trial to assess the EFFectiveness of luminor PAClitaxel-coated balloon catheter versus uncoated balloon catheter in the superficial femoral and popliteal arteries	Akronym der Studie
h	Stunde	
Hb	Hämoglobin	
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems	
LLL	Late Lumen Loss	später Lumenverlust
mm	Millimeter	
o. g.	oben genannt	
pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit	
POBA	Plain Old Balloon Angioplasty	klassische (nicht-beschichtete) Ballonangioplastie
PSV	Peak Systolic Velocity	maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit
PTA	Percutaneous Transluminal Angioplasty	perkutane transluminale Angioplastie
RCT	Randomized Controlled Trial	Randomisierte kontrollierte Studie
s	Sekunde	
Tab.	Tabelle	
TASC II	Transatlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease classification	
TLR	Target Lesion Revascularization	Revaskularisation der Zielläsion
u.a.	unter anderem	
z.B.	zum Beispiel	

## Zusammenfassung

Eine Manifestationsform der Arteriosklerose ist die peripher arterielle Verschlusskrankheit. Hierbei handelt es sich um eine Erkrankung der Extremitätengefäße, die zu einer Einengung bzw. einem vollständigen Verschluss des Lumens führen kann. Insbesondere sind die Arterien der unteren Extremitäten betroffen. Im Verlauf der Erkrankung klagen die Patienten aufgrund der ischämischen Schmerzen über eine Einschränkung der Gehstrecke. Behandelt wird die pAVK stadiengerecht. Zunächst stehen Gehtraining und medikamentöse Therapien im Vordergrund. In fortgeschrittenen Stadien kommen interventionelle und offen chirurgische Verfahren hinzu. Bei der interventionellen Behandlung wird das Gefäßlumen von innen durch das Einführen von Ballonkathetern oder Gefäßstützen (sogenannte Stentsysteme) erweitert. Die interventionellen Verfahren erfuhren in den letzten Jahrzehnten einen stetigen Wandel und kontinuierliche Weiterentwicklung. Hierzu zählt auch die Einführung von Paclitaxel-medikamentenbeschichteter Ballonangioplastie (DCB, drug-coated ballon angioplasty). Hierbei sind die Ballonkatheter mit dem Taxol Paclitaxel beladen.

Die Effektivität und Sicherheit des Einsatzes von DCB im Bereich der femoropoplitealen Arterien konnte in mehreren randomisiert-kontrollierten Studien nachgewiesen werden. Am Universitätsklinikum Jena und weiteren Studienzentren wurde ein weiterer neuartiger Paclitaxel-DCB im Rahmen einer eigeninitiierten randomisiert kontrollierten Studie (Akronym: EffPac) getestet. Auch dieser Ballon erwies sich als sicher und im Ergebnis der konventionellen Ballonangioplastie überlegen. Der primäre Endpunkt war der späte Lumenverlust (=LLL, Differenz zwischen Gefäßdiameter nach Intervention und nach 6 Monaten) nach 6 Monaten. Das Auftreten von Restenosen, hämodynamischen und klinischen Veränderungen sowie die Notwendigkeit von Reinterventionen (=TLR, interventionell oder chirurgisch) wurden als sekundäre Endpunkte gewertet. Diese wurden zu jedem Auswertungszeitpunkt erhoben.

Auf Basis der EffPac-Daten sollte in einer Post-hoc-Analyse die Wirksamkeit der DCB-Angioplastie bei Vorliegen unterschiedlicher Patienten- und Läsionseigenschaften untersucht werden. Die Analyse erfolgte als multivariable Analyse auf Grundlage der Studiendaten und Endpunkten aus der EffPac-Studie. Die Überlegenheit der DCB-Angioplastie über der klassischen Ballonangioplastie (POBA, plain old ballon

angioplasty) konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Nach 12 Monaten war das Risiko für TLR und Restenose in der DCB Gruppe signifikant kleiner als in der POBA Gruppe. Arterielle Hypertonie führte zu einem erhöhten LLL. Mit zunehmendem Alter nahm der LLL ab. Die Läsionslänge und der Kalzifizierungsgrad des behandelten Gefäßes beeinflussten das klinische Ergebnis. Bei Ex-Rauchern konnte durch die DCB-Angioplastie die größte hämodynamische Verbesserung beobachtet werden.

Neben der Behandlungsart kann das Interventionsergebnis auch durch Patienten- und Läsionseigenschaften beeinflusst werden. Dieser Einfluss ist jedoch geringer als der durch die Interventionsart selbst. Abgesehen von den Ex-Rauchern in der DCB Gruppe konnten keine Eigenschaftskombinationen nachgewiesen werden, bei denen das Ergebnis nicht nur durch additive Effekte der einzelnen Faktoren, sondern durch eine Wechselwirkung untereinander, erklärt werden kann. Diese Ergebnisse sollten als Hypothesen für größere Studien verwendet werden.

## 1. Einleitung

Über 200 Millionen Menschen weltweit, davon 40 Millionen in Europa, sind von der peripher arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) betroffen. Nikotinabusus, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie zählen zu den Hauptrisikofaktoren (Fowkes et al. 2013). Die pAVK ist eine Gefäßerkrankung; sie stellt die dritthäufigste Manifestation von Arteriosklerose dar (Debus et al. 2013). Aufgrund von Stenosen (Verengung des Lumens) und Okklusionen (vollständiger Lumenverschluss) kommt es zu einer Minderdurchblutung, insbesondere der Extremitätenarterien. Für die Entstehung sind Veränderungen in den Arterienwänden verantwortlich. Durch exzessive Inflammation und fibroproliferative Prozesse entstehen Läsionen. Ausgelöst werden diese u.a. durch hämodynamischen Stress. An den Prozessen sind Wachstumsfaktoren, Zytokine und verschiedene vasoaktive Moleküle beteiligt. Die daraus resultierende endotheliale Fehlfunktion führt u.a. zur Proliferation glatter Muskelzellen, Veränderung der Gefäßpermeabilität und Aggregation von Thrombozyten (Ross 1993, Ross 1999). In Abhängigkeit von Restperfusion, Kollateralkreisläufen und Lokalisation des Verschlusses entwickeln die Patienten Symptome im Sinne von belastungsabhängigen Ischämieschmerzen. Da die Erkrankung in über 90% der Fälle die unteren Extremitäten betrifft (Statistisches-Bundesamt 1998), ist der Patient gezwungen, stehen zu bleiben, bis sich die Beschwerden bessern. Dieses typische Symptom verleiht der Erkrankung im Volksmund die Bezeichnung „Schaufensterkrankheit“. Die Limitierung der Gehstrecke ist der wichtigste Parameter für die Stadieneinteilung (siehe Tab. 1), welche nach Rutherford-Becker und Fontaine erfolgen kann (Rutherford et al. 1997, Lawall et al. 2016).

**Tab. 1 Stadieneinteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit**

Rutherford-Becker			Fontaine	
Stadium	Kategorie	klinisches Bild	Stadium	klinisches Bild
0	0	asymptomatisch	I	
I	1	milde Claudicatio intermittens	IIa	Gehstrecke >200m
	2	mäßige Claudicatio intermittens	IIb	Gehstrecke <200m
	3	schwere Claudicatio intermittens		
II	4	Ischämischer Ruheschmerz	III	ischämischer Ruheschmerz
III	5	kleinflächige Nekrosen	IV	Ulkus, Gangrän
IV	6	Gangrän		

Die pAVK gehört zu den Erkrankungen des alten Menschen; mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz deutlich an (Fowkes et al. 2013). In der Allgemeinbevölkerung wird eine Prävalenz von 3-10% beobachtet, unter den über 70jährigen steigt diese auf 15-20% an (Lawall et al. 2015b). Unter anderem aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung zeigt sich eine Zunahme der Inzidenz (Heikkinen et al. 2000). So ergab eine Auswertung des statistischen Bundesamtes bezüglich der ICD Hauptdiagnosen von Krankenhauspatienten in Deutschland eine Zunahme der pAVK um 31% von 2005 bis 2012 (Eckstein et al. 2014).

Zur Behandlung der pAVK werden in der Literatur konservative, medikamentöse, interventionelle und chirurgische Therapieverfahren empfohlen. Als kausaler Therapieansatz sollten Risikofaktoren beseitigt bzw. minimiert werden (Nikotinabstinenz, Behandlung von Diabetes mellitus, Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen). Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie und Gesellschaft für Gefäßmedizin empfiehlt zur Behandlung der pAVK ein stadienadaptiertes Schema (Lawall et al. 2015a). In den frühen Stadien stehen insbesondere Gehtraining und medikamentöse Therapie im Vordergrund. Ab Stadium II nach Fontaine sollten interventionelle Revaskularisationsbehandlungen berücksichtigt werden. In den fortgeschrittenen Stadien (critical limb ischemia) besteht die Indikation zur Operation (Bypasschirurgie).

Vor dem Hintergrund der beschriebenen epidemiologischen Entwicklungen ist zu beachten, dass es sich um ein zunehmend multimorbides Patientenkollektiv mit hohem Operationsrisiko handelt. Deshalb stellt die Ausweitung interventioneller Verfahren eine wichtige Therapiensäule dar. Es zeigte sich, dass insbesondere die Gruppe der multimorbiden und alten Patienten von interventionellen Verfahren profitieren- trotz geringerer Offenheitsraten (Antoniou et al. 2013). Im Gegensatz zu offen chirurgischen Verfahren können diese oft in Lokalanästhesie durchgeführt werden; auch die Dauer der Hospitalisierung ist kürzer (Bradbury et al. 2010). Nichts destotrotz sind endovaskuläre und offenchirurgische Therapie nicht als konkurrierende, sondern als sich ergänzende, Verfahren zu betrachten (Lawall et al. 2016).

Bei der perkutanen transluminalen Angioplastie wird in der Regel die A. femoralis communis unterhalb der Verbindungslinie aus der Spina iliaca superior und dem Tuberculum pubicum in Seldinger Technik punktiert. Zunächst wird ein Draht in den Bereich der Läsion vorgeschoben und diese sondiert. Ist dies vollständig gelungen,



kann zur Behandlung von atherosklerotisch bedingten Stenosen ein Ballonkatheter eingeführt werden. Dabei wird der Ballon in dem verengten bzw. verschlossenen Gefäßabschnitt platziert. Durch Insufflation des Ballons wird das Gefäßlumen erweitert und Plaques gesprengt. Das Material wird dabei in die Gefäßwand gedrückt. Man unterscheidet unter anderem Dilatationen mit unbeschichteten (POBA- plain old balloon angioplasty) und beschichteten (DCB- drug-coated balloon) Ballons. Außerdem besteht die Möglichkeit der Platzierung von Stents. Alle Schritte sollten unter Durchleuchtungskontrolle erfolgen (Radeleff 2013, Teichgräber et al. 2018).

In den Anfangsjahren waren die Offenheitsraten nach der Intervention ernüchternd. Die Manipulation an den Gefäßwänden führte zur Hyperproliferation glatter Muskelzellen in den Gefäßen, welche die Methode limitierte (Schillinger und Minar 2005). Die endovaskulären Verfahrenstechniken wurden kontinuierlich weiterentwickelt, so dass heute die Ergebnisse nach interventionellen Behandlungen vielversprechend sind. Insbesondere durch die Anwendung medikamentenbeschichteter Ballons wird die Hyperproliferation reduziert (Scheller et al. 2004). Durch die Beschichtung mit dem Zellgift Paclitaxel (Taxol, hemmt den Abbau der Mikrotubuli), welches bei Insufflation des Ballons an die Gefäßwände abgegeben wird, wird die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen gehemmt (Axel et al. 1997, Speck et al. 2012). Erfolge der DCB Behandlung konnten in verschiedenen Studien gezeigt werden (Giacoppo et al. 2016). Nach einem Jahr sind weniger Reinterventionen notwendig und die primäre Offenheitsraten liegen über denen nach POBA Behandlung (Teichgräber und Klumb 2017). Auch nach zwei (Scheinert et al. 2014) , drei (Schneider et al. 2018) und fünf Jahren (Tepe et al. 2015) konnte die Überlegenheit der verschiedenen DCB gegenüber der POBA demonstriert werden.

Am Universitätsklinikum Jena und 10 weiteren Studienzentren wurde ebenfalls ein neuartiger paclitaxelbeschichteter Ballon im Rahmen der randomisiert kontrollierten EffPAC- Studie angewandt (Teichgraber et al. 2016). In die Studie wurden zwischen September 2015 und Dezember 2016 171 Patienten mit Läsionen  $\leq 150$  mm Länge eingeschlossen. Die Patienten wurden bezüglich der Intervention verblindet und 1:1 in die Interventionsgruppe (DCB) und Kontrollgruppe (POBA) randomisiert.

In der Studie wurde zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden. Primärer Endpunkt war der Late Lumen Loss (LLL), also der späte Lumenverlust der Gefäße. LLL ist definiert als Gefäßdiameter 6 Monate nach der Intervention minus

Gefäßdiameter sofort nach der Intervention. Dieser Surrogatparameter misst die postinterventionelle Gefäßwandproliferation.

Zu den Sekundären Endpunkten zählten binary restenosis (binäre Restenose), Target lesion revascularization (TLR, Notwendigkeit einer Revaskularisationsbehandlung), Verbesserungen der Rutherford-Becker Kategorie sowie des Knöchel-Arm-Index (ABI). Die sekundären Endpunkte wurden nach 6 und 12 Monaten gemessen.

Eine Stenose im Bereich der Läsion, die größer ist als 50% des Gefäßlumens, wird als Restenose bezeichnet. Die Messung erfolgt während der Angiografie oder im Duplex-Ultraschall als maximale systolische Flussgeschwindigkeit (PSV  $\geq 2,5$  cm/s). Um eine gleichbleibende objektive Beurteilung von Bildern und Filmen der Studienpatienten zu garantieren, erfolgen die Messungen durch ein Core Lab- eine zentrale unabhängige Institution, die auf solche Auswertungen spezialisiert ist.

Jede chirurgische bzw. endovaskuläre Revaskularisation der Zielläsion stellen eine TLR dar.

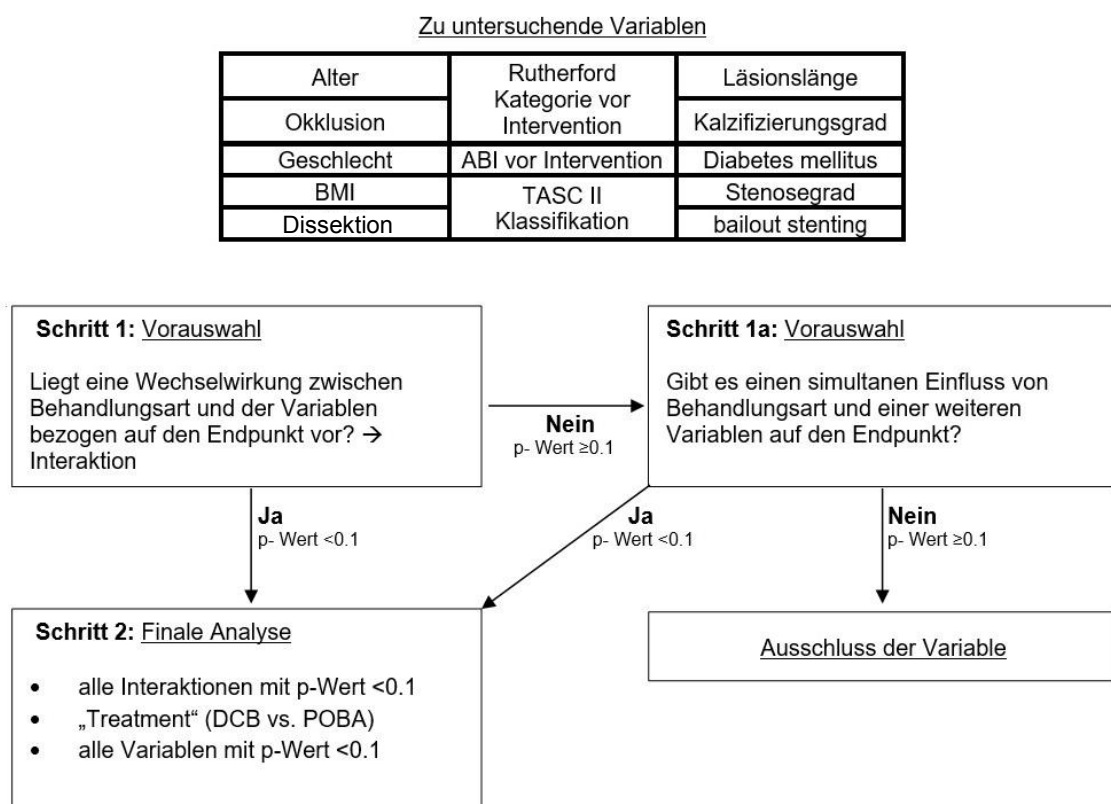
Die Einteilung der Krankheitsstadien erfolgte anhand der Rutherford-Becker Kategorie. Dafür wurde unter standardisierten Bedingungen die Gehstrecke des Patienten gemessen.

Der ABI ist der Quotient aus systolischem Blutdruck des Unterschenkels und systolischem Blutdruck des Oberarms. Ein ABI von 0,9-1,2 gilt als normwertig. Bei Werten  $<0,9$  ist von einer hämodynamischen Störung auszugehen.

Die Interventionen führten zu einer Verbesserung der hämodynamischen und klinischen Parameter. Nach 12 Monaten verbesserte sich der ABI in den beiden Gruppen um  $0,28 \pm 0,027$  bzw.  $0,29 \pm 0,27$  (DCB bzw. POBA). Auch die Gehstrecke der Patienten verbesserte sich. So kam es bei 91,9% bzw. 89,7% der Patienten zu einer Verbesserung der Rutherford-Becker Kategorie nach 12 Monaten. Gemessen an Restenoserate und TLR war die DCB Intervention der POBA Behandlung nach 12 Monaten signifikant überlegen (19,7% vs. 39,5% und 1,3% vs. 18,7%). Der späte Lumenverlust betrug in der DCB Gruppe  $0,32 \pm 1,07$ mm und in der POBA Gruppe  $1,26 \pm 1,29$ mm (Teichgräber et al. 2020a).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Studiendaten genauer zu beleuchten. Wirkt der Ballon in allen Patientengruppen gleich? Gibt es Kombinationen von Patienten bzw. Läsionscharakteristika, die die Wirkung des Ballons verändern?

Die Auswertung erfolgte für lineare abhängige Variablen als mehrfaktorielle Varianzanalyse (mit Interaktionseffekten) und für binäre abhängige Variablen als binär logistische Regressionsanalyse (mit Interaktionseffekten). Dabei wurde das Modell für jeden Endpunkt in drei Schritten erarbeitet (siehe Abb. 1). Zunächst wurden alle Variablen einzeln, die Variable „Treatment“ (Behandlungsart) sowie ihre Interaktion auf einen Einfluss untersucht. Bei einem  $p < 0.1$  wurden diese in das finale Modell für den spezifischen Endpunkt aufgenommen. War  $p \geq 0.1$ , erfolgte eine Analyse der Variablen ohne Interaktion; bei einer  $p < 0.1$  wurden diese ebenfalls in das finale Modell übernommen. Im dritten Schritt erfolgte die finale Analyse mit den entsprechend aus vorherigen Stufen ausgewählten Variablen und Interaktionstermen. Da bereits bekannt war, dass das Behandlungsverfahren DCB einen Einfluss auf das Outcome hat, wurde die Variable „Treatment“ (DCB vs. POBA) in jedes Modell aufgenommen.



**Abb. 1 Methodischer Ablauf**

Alle zu untersuchenden Variablen durchliefen das Schema, jeweils für jeden Endpunkt.

Die multivariablen Analysen sind dadurch gekennzeichnet, dass simultan der Einfluss mehrerer Variablen auf eine abhängige Variable untersucht werden kann (Backhaus 2018). Dabei wurden sogenannte Haupteffekte, der unabhängige Einfluss einzelner Variablen (=unabhängige Variablen) auf eine Zielgröße (= abhängige Variable, primäre und sekundäre Endpunkte der EffPac-Studie) und Interaktionseffekte, die nicht additive Wechselwirkung einer unabhängigen Variablen mit der Variable „Treatment“ (Interventionsart DCB-Angioplastie vs. POBA), untersucht.

## 2. Ziele der Arbeit

Um weitere Aussagen zur klinischen Relevanz, Vorteilen und Nutzen des DCB Luminor® (iVascular S.L.U., Life Vascular Devices Biotech, Barcelona, Spain) zu tätigen, ist es u.a. notwendig herauszufinden, welche Parameter neben der Wahl der Intervention das Patientenoutcome beeinflussen.

Ziel der weiteren Analysen zur Studie war es, Einflussfaktoren (auf den primären und die sekundären Endpunkte) neben der Behandlungsart aufzudecken. So sollten Fragen geklärt werden wie: „Spielt es eine Rolle, ob die Patienten Diabetiker sind, wenn sie mit dem Luminor® Ballon behandelt werden?“ oder „Hat das Geschlecht einen Einfluss auf die Wirksamkeit des DCB?“

In der THUNDER Studie wurde bereits beschrieben, dass es keinen Unterschied im LLL zwischen Männern und Frauen in der DCB Gruppe gibt (Tepe et al. 2015). Die TLR Raten liegen bei Frauen häufig über denen der männlichen Patienten (Werk et al. 2012) und Raten zur primären Offenheit unter denen der männlichen Patienten (Schroeder et al. 2017, Laird et al. 2015). Da Diabetes mellitus, Rauchen, Hypertonie und Hyperlipidämie zu den kardiovaskulären Risikofaktoren zählen, besteht die Annahme, dass Patienten dieser Subgruppen auch in der DCB Interventionsgruppe jenen ohne Risikoprofil bezüglich der primären und sekundären Endpunkte unterlegen sind.

Andererseits sollte in der Hypothese bedacht werden, dass z.B. Diabetiker häufiger von Artherosklerose betroffen sind als Nicht-Diabetiker und somit die Paclitaxelwirkung bei Diabetikern ausgeprägter sein kann.

Seit 2018 gerieten die paclitaxelbeschichteten Ballons in die Kritik. Eine Übersterblichkeit wurde berichtet (Katsanos et al. 2018). In Post-hoc-Untersuchungen verschiedener anderer Ballons konnte dies nicht bestätigt werden (Albrecht et al. 2019). Auch in der EffPac-Studie konnte für die DCB Gruppe keine höhere Sterblichkeit festgestellt werden (Teichgräber et al. 2020a, Teichgräber et al. 2020b). Nichts destotrotz sollten dazu weitere Untersuchungen erfolgen. Vor diesem Hintergrund scheinen Untersuchungen zu den Fragen, inwiefern das Interventionsergebnis durch weitere Faktoren beeinflusst wird bzw. ob alle Patientengruppen gleichermaßen von der DCB-Intervention profitieren, besonders wichtig.

### 3. publizierte Orgialarbeit

#### 3.1. Publikationsbasierte Promotionsleistung

Aufgeführt ist neben den Autoren, Titel und Journal auch der Impactfaktor sowie das Quartil des Fachgebietes (Quelle InCites Journal Citation Reports):

**Mietz S**, Lehmann T, Teichgräber U. Multivariable Regression Analysis of Clinical Data from the Randomized-Controlled EffPac Trial: Efficacy of Femoropopliteal Drug-Coated Balloon Angioplasty [published online ahead of print, 2020 Apr 1]. *Cardiovascular Interventional Radiology* 2020;10.1007/s00270-020-02452-2. doi:10.1007/s00270-020-02452-2

Journal: Cardiovascular und Interventional Radiology

Impactfaktor: **1.982** (2018)

In der Kategorie *Radiology, Nuclear Medicine & Imaging*: Rang 79 von 129

In der Kategorie *Cardiac & Cardiovascular System*: Rang 88 von 136

Leistungen der Autoren bei der Ausarbeitung der Publikation:

Autoren	Konzeption und Design	Auswertung, Analyse und Interpretation	Manuskript-erstellung	Korrekturlesen
Selma Mietz	x	x	x	x
Dr. Thomas Lehmann	x	x		x
Prof. Dr. Ulf Teichgräber	x		x	x

# Multivariable Regression Analysis of Clinical Data from the Randomized-Controlled EffPac Trial: Efficacy of Femoropopliteal Drug-Coated Balloon Angioplasty

Selma Mietz<sup>1</sup> · Thomas Lehmann<sup>2</sup> · Ulf Teichgräber<sup>1,3</sup>

Received: 29 November 2019 / Accepted: 12 March 2020  
© The Author(s) 2020

## Abstract

**Purpose** The post-hoc multivariable analysis of EffPac study data aimed to identify explanatory variables for efficacy of femoropopliteal artery angioplasty.

**Methods** In the prospective, randomized, controlled EffPac study, patients were allocated to either DCB or plain old balloon angioplasty. Multivariable regression including interaction analysis was conducted to assess the impact of selected variables on the outcome measures of late lumen loss (LLL) at 6 months, and on binary restenosis, target lesion revascularization (TLR), clinical improvement, and hemodynamic improvement at 12 months.

**Results** A total of 171 patients ( $69 \pm 8$  years, 111 men) were treated at 11 German centers. Hypertension increased, and advanced age decreased LLL (*B* coefficient [*B*]: 0.7 [95% CI  $-0.04$  to 1.3],  $p = 0.06$  and  $-0.3$  per 10 years [95% CI  $-0.5$  to 0.01],  $p = 0.06$ , respectively). DCB angioplasty decreased odds of 12-month TLR and binary restenosis (OR 0.4 [95% CI 0.2 to 0.8],  $p = 0.01$  and OR 0.1 [95% CI 0.01 to 0.6],  $p = 0.02$ , respectively). Lesion length and severe calcification decreased clinical

improvement (*B*:  $-0.1$  per 10 mm [95% CI  $-0.1$  to  $-0.03$ ],  $p = 0.001$  and  $-0.1$  [95% CI  $-1.7$  to  $-0.1$ ],  $p = 0.03$ , respectively). DCB angioplasty in former smokers improved ABI (0.2 [95% CI 0.01 to 0.5],  $p = 0.04$ ).

**Conclusion** DCB angioplasty decreased the incidence of 12-month restenosis and TLR. Increasing lesion length and severe calcification reduced clinical improvement. Hypertension is suspected to facilitate, and advanced age to mitigate LLL. DCB improved ABI most in former smokers.

**Keywords** Drug-coated balloon angioplasty · Femoropopliteal lesions · Hypertension · Regression analysis

## Introduction

Numerous randomized trials on femoropopliteal artery disease demonstrated that drug-coated balloon (DCB) angioplasty effectively decreased late lumen loss (LLL) [1–9] and increased primary patency [10–14]. However, heterogeneity among studies is substantial: The mean number of patients needed to treat within 1 year to prevent a single target lesion revascularization (TLR) ranges between 4 and 33 [15].

Different effect sizes of DCB across studies mainly originate from DCB types or study-specific procedure details, whereas effect size within studies may depend on patient and lesion characteristics. For instance, Albrecht et al. reported on greater LLL and Laird et al. found a lower incidence of primary patency with increasing lesion

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00270-020-02452-2>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Ulf Teichgräber  
ulf.teichgraeber@med.uni-jena.de

- <sup>1</sup> Department of Radiology, Jena University Hospital, Jena, Germany
- <sup>2</sup> Center for Clinical Studies, Jena University Hospital, Jena, Germany
- <sup>3</sup> Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Germany

length after both DCB and plain old balloon angioplasty (POBA) [16, 17]. Scheinert et al. found lesion length, total occlusion, and critical limb ischemia to be associated with 12-month TLR after DCB [18]. Fanelli et al. described a worse impact of severe calcification on LLL and primary patency after DCB angioplasty [19], and severe dissections were identified as risk factor for restenosis after POBA [20, 21].

The randomized EffPac trial revealed a smaller 6-month LLL (primary endpoint), a higher incidence of 12-month primary patency, and a lower risk of 12-month TLR after DCB angioplasty compared to POBA [22]. The purpose of this post-hoc interaction and multivariable analysis of EffPac trial data was to assess interaction effects of selected explanatory variables with treatment, and to identify predictors of morphologic, clinical, and hemodynamic outcome measures after femoropopliteal angioplasty.

## Methods

### Study Design, Patients, and Procedure

Consecutive patients with symptomatic, atherosclerotic, femoropopliteal stenosis, or occlusion  $\leq 150$  mm were included in the prospective, randomized, controlled trial at 11 German sites between September 2015 and December 2016. Patients were allocated 1:1 to either DCB or POBA and blinded to the treatment strategy. Successful pre-dilation for at least 30 s without flow-limiting dissection or relevant residual stenosis was a precondition to inclusion. Detailed eligibility criteria are available (online resource 1, Table A1).

Investigators were not blinded to the study device. The investigational DCB (Luminor-35 paclitaxel-coated balloon, iVascular S.L.U., Barcelona, Spain) was used according to manufacturer's instruction. Inflation of DCB or control device (standard balloon) should have lasted  $60 \pm 10$  s up to the nominal pressure. Bailout stenting in case of flow-limiting dissection despite prolonged inflation was permitted. The angiographic and Doppler sonographic results were evaluated by an independent core laboratory.

Detailed description of device and procedure, and the full study protocol had been provided earlier [22, 23]. The EffPac trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT02540018).

### Study Outcome Measures

Primary endpoint of the EffPac trial was 6-month LLL. Outcomes measured of this post-hoc analysis were impact of baseline patient, lesion, and procedure characteristics on

6-month LLL, binary restenosis, TLR, improvement in Rutherford–Becker category (clinical improvement), and improvement in ankle-brachial index (ABI) (hemodynamic improvement) at 12 months. Outcome measures were specified as unstandardized regression coefficient  $B$  ( $B$ ) in case of LLL, Rutherford–Becker category, and ABI or as odds ratio (OR) in case of binary restenosis and TLR. LLL was defined as difference between minimum lumen diameter immediately after angioplasty and at follow-up. Restenosis occurred with  $> 50\%$  diameter stenosis of the target lesion by angiography or peak systolic velocity ratio of  $\geq 2.5$  by duplex ultrasound. Detailed description of outcome measures is available at online resource 1.

### Statistical Analysis

Post-hoc multivariable regression analysis was conducted in three steps separately for each outcome measure. In the first step, 15 independent variables (age, sex, hypertension, body mass index, diabetes mellitus, smoking status, percentage diameter stenosis, lesion length, calcification, total occlusion, bailout stenting, dissection, Rutherford–Becker category, ABI, Transatlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease classification (TASC) II classification) were subjected to formal interaction analysis with treatment. In case of a  $p$  value for interaction of  $< 0.1$ , variables concerned, and their related interaction terms were included in the final multivariable analysis (online resource 1, Table A2). In the second step, variables that showed a  $p$  value for interaction of  $\geq 0.1$  were subjected to univariable analysis (linear or logistic regression). Variables with a  $p$  value of  $< 0.1$  for univariable association with the respective outcome were included in the final multivariable analysis (online resource 1, Table A3). In the third step, all variables with  $p < 0.1$  at step 1 or 2, and the variable of treatment were included in the final model. Additionally, box plots and Spearman's correlation were provided to visualize descriptive associations of clinically relevant variables to LLL (lesions with bailout stenting were excluded) and hemodynamic improvement. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, and differences were assessed by Mann–Whitney U test. Categorical variables were reported as count and percentage, and differences were assessed by Fisher's exact test. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA).



## Results

### Study Population

Baseline patient, lesion, and procedure characteristics were well matched across treatment groups (Table 1). Six-month LLL was assessed in 53 of 85 (62.4%) DCB and in 63 of 86 (73.3%) POBA patients. One-year follow-up was completed in 76 (89.4%) DCB and 76 (88.4%) POBA patients. Outcomes at 6 and 12 months were published previously

[22]. In short, DCB proved to be effective regarding 6-month LLL, 12-month primary patency, and TLR.

### Predictors of Morphologic Outcome Measures

#### Late Lumen Loss

For the joint effect of CTO and treatment on LLL, a  $p$  value of 0.06 was determined, and thus, according to study protocol, CTO and its corresponding interaction term were

**Table 1** Patient, lesion, and procedure characteristics

Characteristics	Total ( $n = 171$ )	DCB ( $n = 85$ )	POBA ( $n = 86$ )	$p$ value
Age, year	68.1 ± 8.2	68.0 ± 7.5	68.1 ± 8.8	$p = 0.96$
Male	111 (64.9)	51 (60.0)	60 (69.8)	$p = 0.20$
Body mass index <sup>a</sup>	27.5 ± 4.7	27.4 ± 4.8	27.7 ± 4.7	$p = 0.57$
Underweight	4 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.6)	
Normal weight	50 (30.5)	30 (37.0)	20 (24.1)	
Pre-obesity	68 (41.5)	28 (34.6)	40 (48.2)	
Obesity	42 (25.6)	22 (27.2)	20 (24.1)	
Smoking status				$p = 0.94$
Current smoker	71 (41.8)	34 (40.5)	37 (43.0)	
Former smoker	71 (41.8)	36 (42.9)	35 (40.7)	
Never smoked	28 (16.5)	14 (16.7)	14 (16.3)	
Diabetes mellitus	66 (38.6)	31 (36.5)	35 (40.7)	$p = 0.64$
Hypertension	147 (86.0)	74 (87.1)	73 (84.9)	$p = 0.83$
Hyperlipidemia	119 (69.6)	60 (70.6)	59 (68.6)	$p > 0.99$
Rutherford category				$p = 0.53$
2	31 (18.2)	13 (15.3)	18 (21.2)	
3	135 (79.4)	69 (81.2)	66 (77.6)	
4	3 (1.8)	2 (2.4)	1 (1.2)	
5	1 (0.6)	1 (1.2)	0	
Ankle-brachial index	0.74 ± 0.23	0.73 ± 0.23	0.74 ± 0.23	$p = 0.78$
Lesion length, mm	57.4 ± 41.2	59.1 ± 43.4	55.8 ± 39.1	$p = 0.60$
Total occlusion	39 (22.9)	17 (20.2)	22 (25.6)	$p = 0.47$
Diameter stenosis, %	89.1 ± 9.3	88.0 ± 9.8	90.1 ± 8.8	$p = 0.16$
TASC II <sup>b</sup>				$p = 0.75$
A	113 (66.1)	55 (64.7)	58 (67.4)	
B	58 (33.9)	30 (35.3)	28 (32.6)	
Calcification				$p = 0.11$
None/mild	83 (49.1)	45 (54.2)	38 (44.2)	
Moderate	73 (43.2)	35 (42.2)	38 (44.2)	
Severe	13 (7.7)	3 (3.6)	10 (11.6)	
Dissection	67 (39.2)	32 (37.6)	35 (40.7)	$p = 0.76$
Bailout stenting	29 (17.1)	13 (15.3)	16 (18.8)	$p = 0.68$

Categorical values are presented as counts (percentages); continuous values are presented as mean ± standard deviation

DCB drug-coated balloon, POBA plain old balloon angioplasty

<sup>a</sup>Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) according to the World Health Organization (WHO) definition: normal weight 18.5–24.9, pre-obesity 25.0–29.9, obesity  $\geq 30$

<sup>b</sup>Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease classification

included in the multivariable model (online resource 1, Table A2). Finally, multivariable analysis did not reveal a simultaneous impact of CTO and treatment on LLL (Fig. 1).

**Treatment** Multivariable regression revealed a trend to decrease LLL with DCB compared to POBA ( $B$  coefficient [ $B$ ]:  $-0.8$  [95% CI  $-2.0$  to  $0.4$ ],  $p = 0.17$ ) (Fig. 1A). This finding was supported by results from descriptive statistics that found less LLL after DCB versus POBA irrespective of whether or not arteries were occluded, dissected, moderately or severely calcified, or whether patients had hypertension (Fig. 2A–D).

**Lesion complexity** Total occlusion, dissection, and calcification did not affect LLL in both treatment groups (Fig. 2A–C). However, with DCB there was a weak negative correlation between LLL and lesion length (DCB:  $r_s = -0.18$ ,  $p = 0.25$ ; POBA:  $r_s = 0.16$ ,  $p = 0.24$ ). Therefore, benefit of DCB tended to rise with increasing lesion length (Fig. 3A).

**Hypertension** Hypertension tended to increase LLL ( $B$ :  $0.7$  [95% CI  $-0.04$  to  $1.3$ ],  $p = 0.06$ ) (Fig. 1). The impact was more apparent in the DCB than in the POBA group ( $0.4$  vs.  $-0.3$  mm,  $p = 0.09$  and  $1.3$  vs.  $1.1$  mm,  $p = 0.70$ , respectively) (Fig. 2D).

**Age** Higher age tended to decrease LLL ( $B$ :  $-0.3$  [95% CI  $-0.5$  to  $0.01$ ],  $p = 0.06$ ) (Fig. 1A). A weak negative correlation was visible with POBA ( $r_s = -0.24$ ,  $p = 0.09$ ). Thus, the benefit of DCB over POBA tended to decrease with advanced age (Fig. 3B).

**Body mass index** No correlation was seen between LLL and BMI ( $r_s = 0.01$ ,  $p = 0.94$  with DCB,  $r_s = 0.08$ ,  $p = 0.59$  with POBA) (Fig. 3C).

## Binary Restenosis

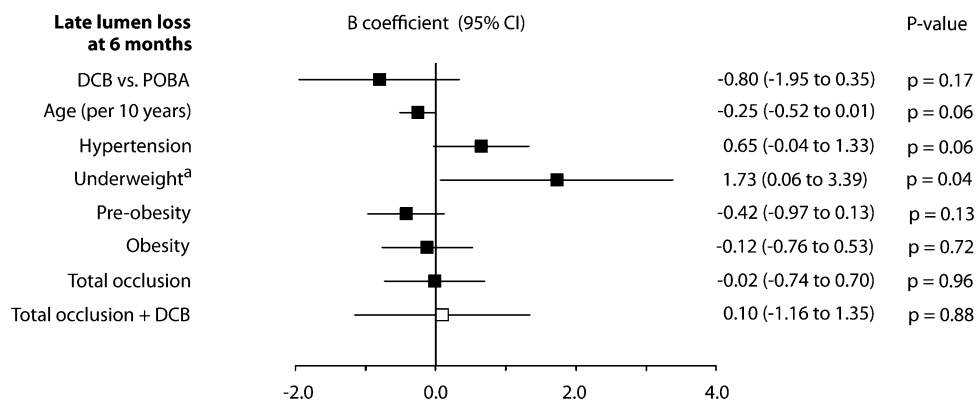
Six-month luminal gain was associated with less binary restenosis than luminal loss ( $0\%$  vs.  $33.8\%$ ,  $p = 0.001$ , Table 2). None of the selected variables interacted with the treatment effect on binary restenosis (online resource 1, Table A2). Multivariable analysis revealed that DCB angioplasty independently reduced the odds of binary restenosis (OR  $0.4$  [95% CI  $0.2$  to  $0.8$ ],  $p = 0.01$ ) (Fig. 4A).

In the POBA, but not in the DCB group, total occlusions tended to be more frequently restenosed (POBA:  $52.9\%$  vs.  $29.5\%$ ,  $p = 0.08$  vs. DCB:  $8.3\%$  vs.  $12.0\%$ ,  $p > 0.99$ ) (Fig. 4B).

## Predictors of Clinical Outcome Measures

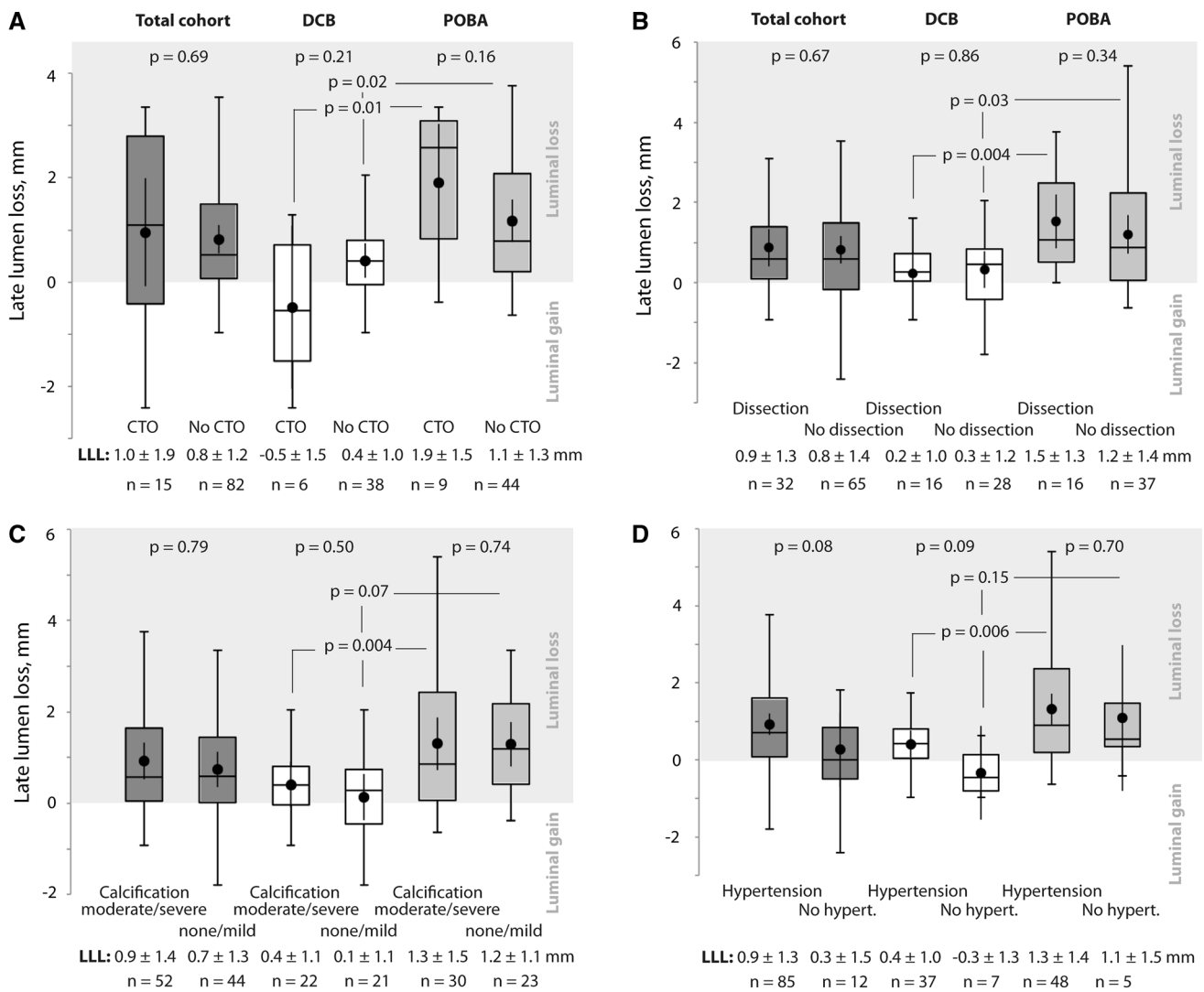
**Target lesion revascularization** Luminal gain at 6 months was associated with less 12-month TLR than luminal loss ( $0\%$  vs.  $18.5\%$ ,  $p = 0.03$ , Table 2). None of the selected variables interacted with the treatment effect (online resource 1, Table A2). Multivariable analysis found TLR to be less likely in patients who underwent DCB angioplasty (OR  $0.1$  [95% CI  $0.01$  to  $0.6$ ],  $p = 0.02$ ) (Fig. 5A).

**Clinical improvement** Interaction analysis of nutritional status with treatment revealed a  $p$  value of  $0.03$  (online resource 1, Table A2), and thus, nutritional status and its corresponding interaction term were included in the final multivariable analysis. Finally, combined effect of nutritional status and treatment did not impact clinical improvement. The same applied for the variable of treatment alone, that did not affect clinical improvement ( $B$ :  $0.3$  [95% CI  $-0.3$  to  $0.8$ ],  $p = 0.38$ ). However, it should be noted that patients who underwent TLR were included in the assessment of Rutherford–Becker category at



**Fig. 1** Association of late lumen loss at 6 months with selected baseline and procedure variables, determined by post-hoc multivariable analysis.  $B$  coefficients of single independent variables are pictured as black squares and joint effects of independent variables with treatment as white squares with their corresponding 95%

confidence intervals. <sup>3</sup>Four underweight patients were analyzed. DCB drug-coated balloon, POBA plain old balloon angioplasty, TASC Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease classification



**Fig. 2** Association of 6-month late lumen loss with total occlusion (A), dissection (B), moderate or severe calcification (C), and hypertension (D). Lesions that were treated with stent were excluded from this analysis. Box plots indicate median and interquartile ranges.

12 months. Lesion length and severe calcification turned out to independently decrease clinical improvement (B: -0.07 per 10 mm [95% CI -0.1 to -0.03],  $p = 0.001$  and B: -0.88 [95% CI -1.7 to -0.1],  $p = 0.03$ , respectively). Lesions that were more severely stenosed at baseline were associated with increased clinical improvement (Fig. 5B).

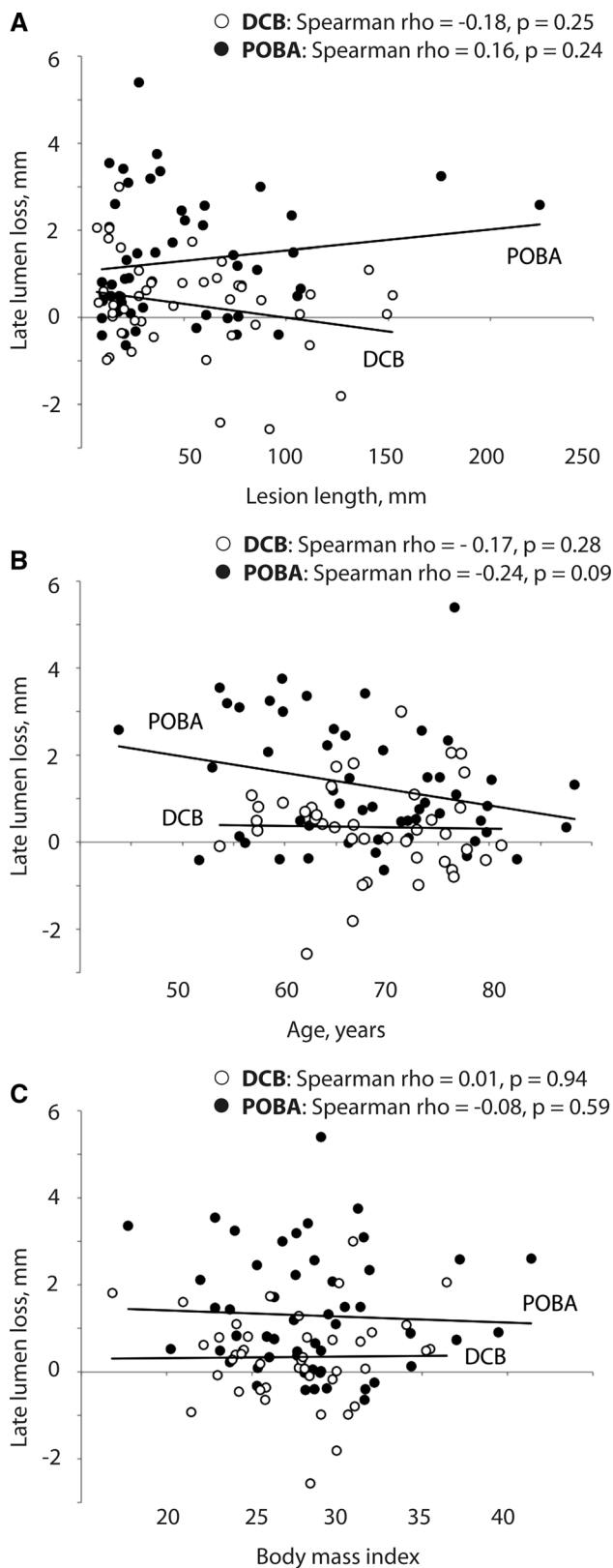
### Predictors of Hemodynamic Improvement

Simultaneous effect of smoking status and treatment on hemodynamic improvement revealed a  $p$  value of 0.02. Thus, smoking status and related interaction terms were included in the multivariable analysis (online resource 1, Table A2). Multivariable analysis indicated that DCB

angioplasty significantly improved hemodynamic condition in former smokers (B: 0.2 [95% CI 0.01 to 0.48],  $p = 0.04$ ). ABI improvement did not differ between treatment groups in general (DCB angioplasty vs. POBA: B: -0.13 [95% CI 0.02 to 0.28],  $p = 0.20$ ). However, patients who underwent TLR were included in 12-month ABI assessment. A higher ABI at baseline was associated with less clinical improvement (Fig. 6).

### Discussion

DCB proved to be superior to POBA in both, prevention of restenosis and TLR. Lesion length and severe calcification were identified as predictors of less clinical improvement.



**Fig. 3** Association of 6-month late lumen loss with lesion length (A), age (B), and body mass index (C) Lesions that were treated with stent were excluded from this analysis. *DCB* drug-coated balloon, *POBA* plain old balloon angioplasty

DCB angioplasty decreased 6-month LLL more effectively than POBA, irrespective of whether or not arteries were occluded, calcified, or dissected. Our study revealed a series of hypothesis generating results on LLL. First, increasing lesion length tended to increase the benefit of DCB over POBA; second, hypertension tended to increase LLL, and third, advanced age tended to decrease LLL. No correlation was seen between LLL and BMI. Former smoker emerged as predictors of increased hemodynamic improvement after DCB. Sex, diabetes, TASC II classification, and bailout stenting did not predict outcomes.

### Complex Lesions

In contrast to previous studies, in our study, increasing lesion length was not correlated with LLL [16–18]. However, the outcome of LLL only describes the quantity of loss in diameter, but not the total length of relevant luminal loss. Thus, even with similar LLL, longer lesions may have worse outcomes with respect to binary restenosis or clinical improvement, as observed in this study. The tendency of growing benefit of DCB with increasing lesion length was possibly due to chance. A dose–response relationship with paclitaxel in longer lesions might be considered.

The slight tendency of increased 6-month LLL in total occlusions treated with POBA is encouraged by findings on 12-month binary restenosis. Although calcium is suspected to impede paclitaxel penetration into the vessel wall [19], our study could not detect any disadvantage of moderately or severely calcified lesions regarding LLL in the DCB group. This may be explained by the assessment of calcification that was done only by visual estimate. Another explanation might be that in case of severe calcification, pre-dilation sufficiently loosened the calcium barrier. Finally, investigators might have positioned DCB not directly at circumferentially calcified segments of the lesion. Additional stent implantation might have supported balloon angioplasty. Despite no impact of calcification on LLL, severe calcification predicted less clinical improvement. This might be attributable to more advanced stages of disease and involvement of infrapopliteal arteries in patients with severe calcification.

Dissected lesions that were not stented did not differ in the magnitude of LLL from not dissected lesions in both treatment groups. Superiority of DCB over POBA was proven for both, dissected and not dissected lesions. However, stented dissections were excluded from analysis on LLL. Thus, our finding does not contradict previous studies that reported on increased restenosis rates after severe, but not after mild dissection [20, 21]. In our study, neither dissection nor bailout stenting predicted restenosis.

Clinical improvement increased with higher percentage diameter stenosis, and hemodynamic improvement

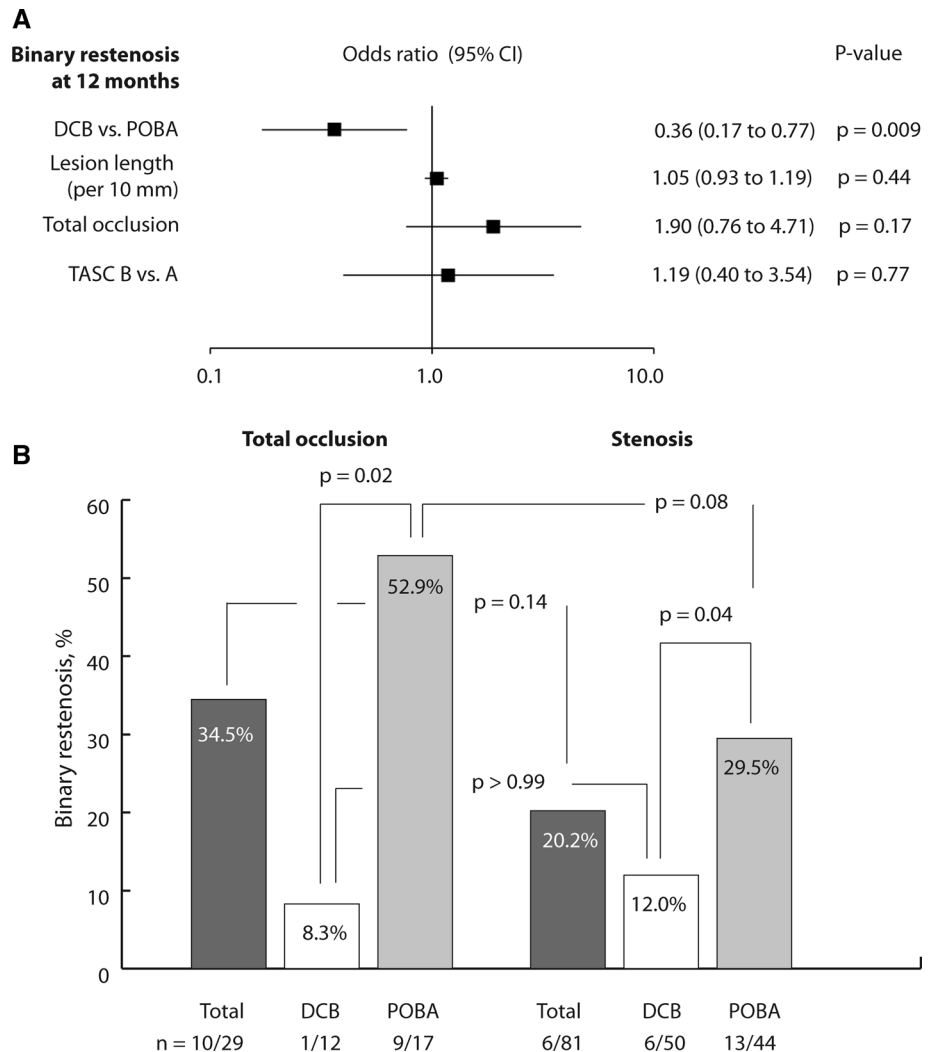
**Table 2** Association of late luminal loss at 6 months with morphologic and clinical outcomes at 12 months

Outcomes	Luminal loss at 6 months	Luminal gain at 6 months	p value
Binary restenosis	24/71 (33.8)	0/23 (0.0)	p = 0.001
Target lesion revascularization	12/65 (18.5)	0/21 (0.0)	p = 0.03

Values are given as counts (percentages)

Patients who underwent bailout stenting were excluded from analysis

**Fig. 4** Association of 12-month binary restenosis with selected baseline and procedure variables, determined by post-hoc multivariable analysis (A), and association of 12-month binary restenosis with total occlusion, excluding bailout stenting (B). DCB drug-coated balloon, POBA plain old balloon angioplasty, TASC Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease classification



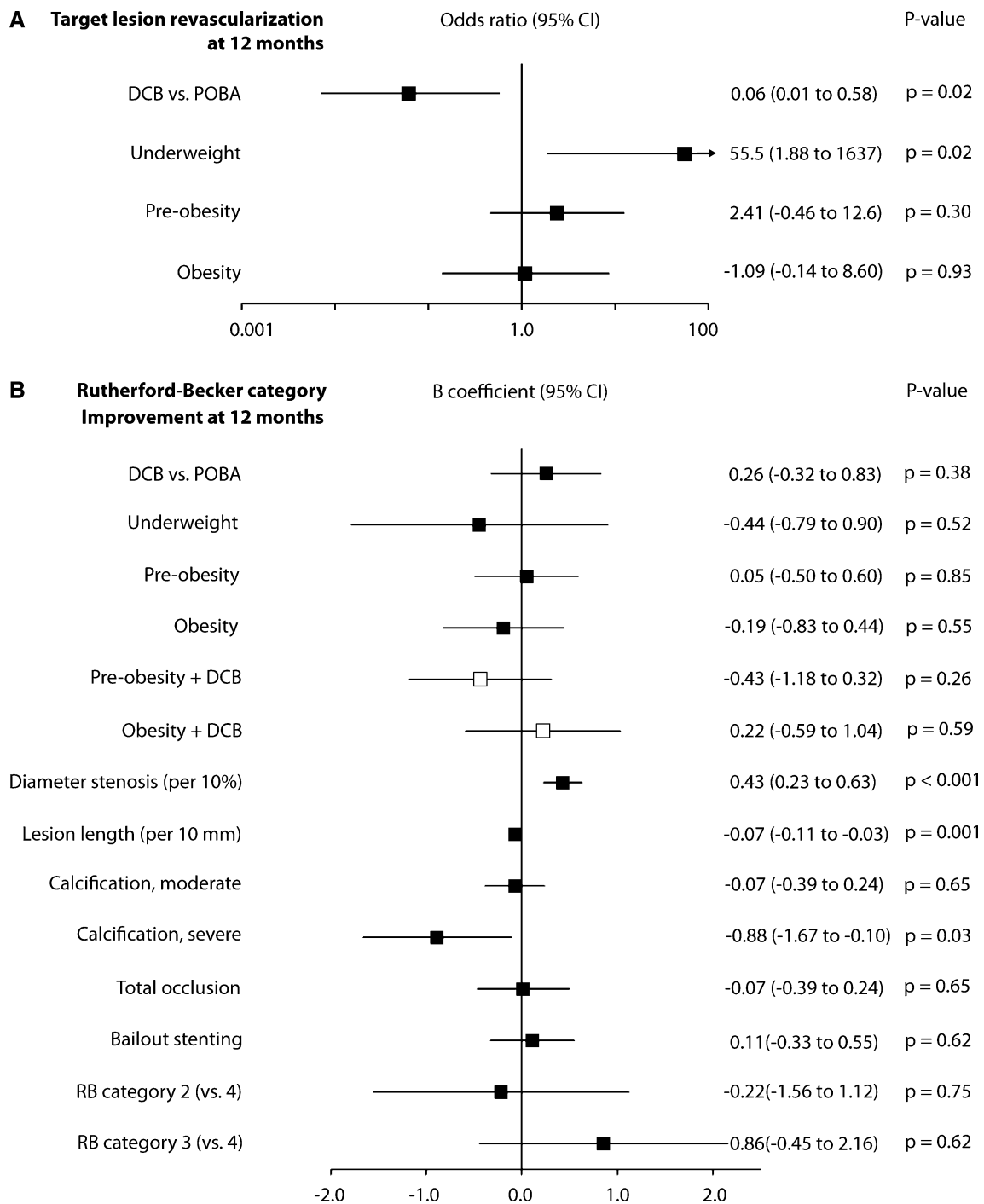
decreased with higher baseline ABI. This might be attributable to more room for improvement by revascularization in lesions with poor baseline conditions, and vice versa.

**Comorbidities**

The trend of decreased LLL with advanced age in the POBA group is not supported by previous studies and possibly due to chance [16, 17]. However, Han et al. reported on reduced neointimal thickness and strut

coverage of coronary arteries after stent implantation in older patients [24]. This might have been due to declined endothelial function and regenerative capacity. In elderlies, synthesis of growth factors is decreased, and growth factor receptors are suppressed. This leads to an attenuated response to physical and chemical signals [25–27].

The observed tendency of an unfavorable impact of hypertension on LLL might have been due to chance. Only a few patients without hypertension were included in the analysis, and no information on control of hypertension or medication was available. Patients without a history of



**Fig. 5** Association of target lesion revascularization (**A**) and improvement in Rutherford–Becker category (**B**) at 12 months with selected baseline and procedure variables, determined by post-hoc multivariable analysis. *B* coefficients of single independent variables

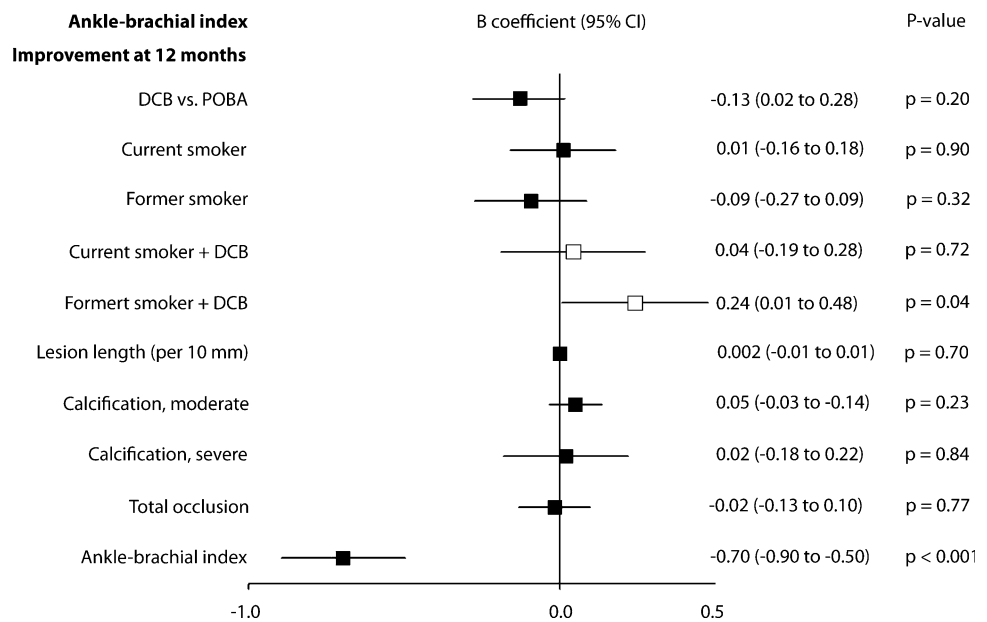
are pictured as black squares and joint effects of independent variables with treatment as white squares with their corresponding 95% confidence intervals. *DCB* drug-coated balloon, *POBA* plain old balloon angioplasty, *RB* Rutherford–Becker category

hypertension might have benefited from sufficient endothelial function.

Regarding ABI, former smokers benefited most from DCB angioplasty compared to never or current smokers.

Smoking induces inflammation and modulates immune response [28]. Possibly, former smokers responded well to paclitaxel because of a still altered inflammation response

**Fig. 6** Association of improvement in ankle-brachial index (ABI) at 12 months with selected baseline and procedure variables, determined by post-hoc multivariable analysis. *B* coefficients of single independent variables are pictured as black squares and joint effects of independent variables with treatment as white squares with their corresponding 95% confidence intervals. *DCB* drug-coated balloon, *POBA* plain old balloon angioplasty, *TASC* Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease classification



from previous smoking together with an already restored vascular function from smoking cessation.

### Limitations

Our study was a post-hoc evaluation of prospectively achieved EffPac trial data. The EffPac trial was designated neither to investigate associations of explanatory variables with clinical outcomes nor to determine interaction effects. Thus, power and evidence are limited and findings on age, hypertension, and smoking status should be considered hypothesis generating. Study device was the Luminor-35 DCB, and thus, results may not apply equally for all DCB types.

### Conclusion

Treatment strategy of DCB or POBA in femoropopliteal lesions proved to independently affect incidence of restenosis and TLR. Sex, diabetes, total occlusion, dissection, bailout stenting, baseline Rutherford category, and TASC II classification were not found to impact outcome measures. Increased lesion length and severe calcification independently decreased clinical improvement. In addition, our study revealed a trend for age to decrease and for hypertension to increase LLL. Most ABI improvement was achieved in former smokers who underwent DCB angioplasty. The later findings may have implications for future research.

**Acknowledgements** Open Access funding provided by Projekt DEAL.

**Funding** This study was funded by iVascular S.L.U., Barcelona, Spain, and Endoscot, Freiburg, Germany. Decision on manuscript content was exclusively reserved for the authors.

### Compliance with Ethical Standards

**Conflict of interest** All authors declare that they have no conflict of interest.

**Ethical Approval** All procedures performed were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed Consent** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Consent for Publication** For this type of study, consent for publication is not required.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References

1. Jia X, Zhang J, Zhuang B, et al. Acotec drug-coated balloon catheter: randomized, multicenter, controlled clinical study in femoropopliteal arteries: evidence from the acoart i trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(18):1941–9.
2. Scheinert D, Schulte KL, Zeller T, Lammer J, Tepe G. Paclitaxel-releasing balloon in femoropopliteal lesions using a BTHC excipient: twelve-month results from the BIOLUX P-I randomized trial. *J Endovasc Ther.* 2015;22(1):14–21.
3. Tepe G, Gogebakan O, Redlich U, et al. Angiographic and clinical outcomes after treatment of femoro-popliteal lesions with a novel paclitaxel-matrix-coated balloon catheter. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2017;40(10):1535–44.
4. Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, et al. Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation.* 2008;118(13):1358–65.
5. Werk M, Albrecht T, Meyer DR, et al. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(6):831–40.
6. Bausback Y, Willfort-Ehringer A, Sievert H, et al. Six-month results from the initial randomized study of the ranger paclitaxel-coated balloon in the femoropopliteal segment. *J Endovasc Ther.* 2017;24(4):459–67.
7. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med.* 2008;358(7):689–99.
8. Ott I, Cassese S, Groha P, et al. Randomized comparison of paclitaxel-eluting balloon and stenting versus plain balloon plus stenting versus directional atherectomy for femoral artery disease (ISAR-STATH). *Circulation.* 2017;135(23):2218–26.
9. Scheinert D, Duda S, Zeller T, et al. The LEVANT I (Lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(1):10–9.
10. Liistro F, Grotti S, Porto I, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery: the DEBATE-SFA randomized trial (drug eluting balloon in peripheral intervention for the superficial femoral artery). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(12):1295–302.
11. Schroeder H, Werner M, Meyer DR, et al. Low-Dose paclitaxel-coated versus uncoated percutaneous transluminal balloon angioplasty for femoropopliteal peripheral artery disease: one-year results of the illuminate european randomized clinical trial (randomized trial of a novel paclitaxel-coated percutaneous angioplasty balloon). *Circulation.* 2017;135(23):2227–36.
12. Krishnan P, Faries P, Niazi K, et al. Stellarex drug-coated balloon for treatment of femoropopliteal disease: twelve-month outcomes from the randomized ILLUMINATE pivotal and pharmacokinetic studies. *Circulation.* 2017;136(12):1102–13.
13. Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, et al. Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1 Pt A):102–8.
14. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, et al. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med.* 2015;373(2):145–53.
15. Klumb C, Lehmann T, Aschenbach R, Eckardt N, Teichgräber U. Benefit and risk from paclitaxel-coated balloon angioplasty for the treatment of femoropopliteal artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine.* 2019;16:42–50.
16. Albrecht T, Ukrow A, Werk M, et al. Impact of patient and lesion characteristics on drug-coated balloon angioplasty in the femoropopliteal artery: a pooled analysis of four randomized controlled multicenter trials. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2019;42(4):495–504.
17. Laird JR, Schneider PA, Tepe G, et al. Durability of treatment effect using a drug-coated balloon for femoropopliteal lesions: 24-month results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(21):2329–38.
18. Zeller T, Brodmann M, Micari A, et al. Drug-coated balloon treatment of femoropopliteal lesions for patients with intermittent claudication and ischemic rest pain. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(1):e007730.
19. Fanelli F, Cannavale A, Gazzetti M, et al. Calcium burden assessment and impact on drug-eluting balloons in peripheral arterial disease. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2014;37(4):898–907.
20. Fujihara M, Takahara M, Sasaki S, et al. Angiographic dissection patterns and patency outcomes after balloon angioplasty for superficial femoral artery disease. *J Endovasc Ther.* 2017;24(3):367–75.
21. Kobayashi N, Hirano K, Yamawaki M, et al. Simple classification and clinical outcomes of angiographic dissection after balloon angioplasty for femoropopliteal disease. *J Vasc Surg.* 2018;67(4):1151–8.
22. Teichgräber U, Lehmann T, Aschenbach R et al. Efficacy and safety of a novel paclitaxel-nano-coated balloon for femoropopliteal angioplasty: 1-year results of EffPac trial. *EuroIntervention.* 2019.
23. Teichgraber U, Aschenbach R, Scheinert D, et al. The effectiveness of the paclitaxel-coated Luminor(R) balloon catheter versus an uncoated balloon catheter in superficial femoral and popliteal arteries in preventing vessel restenosis or reocclusion: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17(1):528.
24. Han Z, Feng L, Du H, et al. Impact of Age on stent strut coverage and neointimal remodeling as assessed by optical coherence tomography. *Medicine.* 2015;94(50):e2246.
25. Savoia C, Battistoni A, Calvez V, Cesario V, Montefusco G, Filippini A. Microvascular alterations in hypertension and vascular aging. *Curr Hypertens Rev.* 2017;13(1):16–23.
26. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511–40.
27. Pan CH, Chen CJ, Shih CM, Wang MF, Wang JY, Wu CH. Oxidative stress-induced cellular senescence desensitizes cell growth and migration of vascular smooth muscle cells through down-regulation of platelet-derived growth factor receptor-beta. *Aging.* 2019;11:8085.
28. Shiels MS, Katki HA, Freedman ND, et al. Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(11):dju294.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



## **4. Diskussion**

### **4.1. Methodik**

In der primären Auswertung der EffPac-Daten konnte die Überlegenheit der DCB-Angioplastie gegenüber der POBA gezeigt werden (Teichgräber et al. 2020a). Daher wurde die Variable „Treatment“ in der Auswertung in jedes Modell aufgenommen; auch wenn die Überlegenheit nicht bezüglich aller Endpunkte signifikant war.

Die Gruppengröße war auf den Nachweis von Sicherheit und Effektivität des Paclitaxel beschichteten Luminor® DCB (iVascular S.L.U., Life Vascular Devices Biotech, Barcelona, Spain) ausgelegt. Die Daten stammen aus einer randomisiert kontrollierten Studie, so dass man sich dafür entschied, trotz relativ geringer Gruppengröße, die multivariable Analyse durchzuführen. In der Literatur wird diskutiert, dass wegen zu geringer Teststärke kleine Studien häufig die Signifikanz verfehlen, obwohl ein klinisch bedeutsamer Effekt vorhanden ist (Faller und Lang 2010). Aus diesem Grund wurden auch nicht signifikante Ergebnisse in die Diskussion aufgenommen.

Es handelt sich um eine RCT, zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe besteht bezüglich der Baselinekriterien keine Imbalance (siehe Tab. 2). Allerdings gilt dies nicht für einzelne Subgruppen; diese Imbalancen führen zu nichtvergleichbaren Therapiegruppen. In diesem Fall sollten multivariate Verfahren zur Anwendung kommen (Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. 2004) . Deswegen wurden die im Folgenden beschriebenen Verfahren angewandt.

**Tab. 2 Patienten-, Läsions-, und Prozedureigenschaften**

Angelehnt an Table 1 aus Multivariable Regression Analysis of Clinical Data from the Randomized-Controlled EffPac Trial: Efficacy of Femoropopliteal Drug-Coated Balloon Angioplasty, EuroIntervention. 2020, 15(18): 1633-40

Eigenschaften	Total (n=171)	DCB (n=85)	POBA (n=86)	p-Wert
Alter, Jahre	68.1±8.2	68.0±7.5	68.1±8.8	p = 0.96
Männer	111 (64.9)	51 (60.0)	60 (69.8)	p = 0.20
Body-mass index	27.5±4.7	27.4±4.8	27.7±4.7	p = 0.57
Untergewicht	4 (2.4)	1 (1.2)	3 (3.6)	
Normalgewicht	50 (30.5)	30 (37.0)	20 (24.1)	
Präadipositas	68 (41.5)	28 (34.6)	40 (48.2)	
Adipositas	42 (25.6)	22 (27.2)	20 (24.1)	
Raucherstatus				p = 0.94
Raucher	71 (41.8)	34 (40.5)	37 (43.0)	
Ex-Raucher	71 (41.8)	36 (42.9)	35 (40.7)	
Nichtraucher	28 (16.5)	14 (16.7)	14 (16.3)	
Diabetes mellitus	66 (38.6)	31 (36.5)	35 (40.7)	p = 0.64
Hypertension	147 (86.0)	74 (87.1)	73 (84.9)	p = 0.83
Hyperlipidämie	119 (69.6)	60 (70.6)	59 (68.6)	p > 0.99
Rutherford Kategorie				p = 0.53
2	31 (18.2)	13 (15.3)	18 (21.2)	
3	135 (79.4)	69 (81.2)	66 (67.6)	
4	3 (1.8)	2 (2.4)	1 (1.2)	
5	1 (0.6)	1 (1.2)	0	
Knöchel-Arm-Index	0.74±0.23	0.73±0.23	0.74±0.23	p = 0.78
Läsionslänge, mm	57.4±41.2	59.1±43.4	55.8±39.1	p = 0.60
komplette Okklusion	39 (22.9)	17 (20.2)	22 (25.6)	p = 0.47
Stenosegrad, %	89.1±9.3	88.0±9.8	90.1±8.8	p = 0.16
TASC II				p = 0.75
A	113 (66.1)	55 (64.7)	58 (67.4)	
B	58 (33.9)	30 (35.3)	28 (32.6)	
Kalzifizierung				p = 0.11
keine/leicht	83 (49.1)	45 (54.2)	38 (44.2)	
moderat	73 (43.2)	35 (42.2)	38 (44.2)	
schwer	13 (7.7)	3 (3.6)	10 (11.6)	
Dissektion	67 (39.2)	32 (37.6)	35 (40.7)	p = 0.76
bailout stenting	29 (17.1)	13 (15.3)	16 (18.8)	p = 0.68

Mithilfe der multivariablen Analyse wurde der Zusammenhang mehrerer unabhängiger Variablen und der entsprechenden abhängigen Variablen geprüft. Mehrere Variablen können simultan betrachtet und ihr Zusammenhang quantitativ analysiert werden (Backhaus 2018).

Mithilfe der multiplen Regression (bei den binären abhängigen Variablen TLR und Restenose) kann der Einfluss der jeweiligen unabhängigen Variablen herausgefunden

werden, wobei der Anteil der anderen Prädiktoren herausgerechnet wird. Auf diese Weise können Confounder statistisch kontrolliert werden (Faller und Lang 2010).

Ähnlich wurde bei kontinuierlichen abhängigen Variablen (LLL, Veränderung Rutherford-Becker Kategorie und ABI Veränderung) vorgegangen. Mit dem t-Test können zwei Gruppen auf eine kontinuierliche abhängige Variable hinsichtlich Mittelwertunterschiede verglichen werden. Für die gleichzeitige Überprüfung der Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe sowie weiteren Variablen (mehrfaktorielles Design) verwendet man die Varianzanalyse (Faller und Lang 2010).

Beide Methoden lassen eine Überprüfung von Interaktionseffekten zu. Diese beantwortet die Frage, ob der Zusammenhang zwischen der unabhängigen Variablen und der abhängigen Variablen durch eine dritte Variable beeinflusst wird (Faller und Lang 2010) oder anders gesagt, die Wechselwirkung zweier unabhängiger Variablen nicht-additiv ist (Backhaus 2018).

Die Auswahl der zu überprüfenden Variablen erfolgte empirisch. Dabei wurde nicht nur die Erfahrung aus der Behandlung peripherer Gefäße, sondern auch aus der methodisch ähnlichen Behandlung kardialer Gefäße berücksichtigt (Cohen et al. 2001, Nikolsky et al. 2005, Sarno et al. 2010). In der Literatur wurden Patienten- und Läsionseigenschaften beschrieben, die unterschiedliche Wirkerfolge der Intervention zeigten (Albrecht et al. 2019, Schroeder et al. 2017, Werk et al. 2012, Jia et al. 2016, Laird et al. 2015, Tepe et al. 2015).

Der Einfluss von Geschlecht, Alter, Hypertonus, Raucherstatus, Diabetes mellitus, BMI und Veränderung des Rutherford-Becker Kategorie wurden untersucht. Die untersuchten Läsionseigenschaften waren Läsionslänge, Stenosegrad, Kalzifizierungsgrad, TASC II Klassifikation, vollständige Okklusion, Dissektion, Platzierung von Stents, bailout stenting (notfallmäßige Platzierung von Stents) und hämodynamische Veränderung (ABI- Differenz). Alle ausgewählten Variablen wurden zunächst einer Vorselektion unterzogen (s. Abb. 1). Das Auswahlkriterium war dabei ein p-Wert  $<0,1$ . Dieser Wert wird in der Literatur als Grenze zu „statistisch nicht signifikant“ angenommen (Gelman 2013) und häufig als unterer Grenzwert für die Variablenselektion angegeben (Fahrmeir 2009). Der Auswahlbereich wurde so gewählt, um möglichst wenige Einflussfaktoren zu verlieren, die aufgrund der zu geringen Teststärke das Signifikanzniveau verfehlen. Mit den die Kriterien erfüllenden

Variablen und Termen wurde für jeden Endpunkt ein finales Modell gebildet. Es fand keine weitere Variablenselektion wie zum Beispiel Vorwärts- oder Rückwärtselimination statt, da die Fallzahl der Studie nicht auf solche Tests abgestimmt war.

Eine Normalverteilung der abhängigen Variablen und Varianzhomogenität wurde angenommen. Für einzelne Endpunkte und Variablen wurden diese Voraussetzungen verletzt (Auftreten des Ereignisses TLR, Anteil der Patienten mit Hypertonus).

Aufgrund der Verletzung von Modellkriterien sollte man die Ergebnisse der Analyse nur als Hypothesen werten, die in nachfolgenden Studien an größeren Patientenkollektiven geprüft werden sollten. Die Ergebnisse können auch durch hier nicht überprüfte Patienten- bzw. Läsionseigenschaften beeinflusst werden. Auch dies gilt es in weiteren Studien zu überprüfen.

## 4.2. Einflussfaktoren auf Ergebnisse der Angioplastie

### 4.2.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Überlegenheit der DCB-Angioplastie gegenüber der POBA bezüglich der Prävention von Restenosen und TLR konnte in der Auswertung bestätigt werden. Daneben konnten Faktoren identifiziert werden, die ebenfalls einen Einfluss auf das Patientenoutcome haben. Schwer kalzifizierte Gefäße und zunehmende Läsionslänge gingen mit einer geringeren klinischen Verbesserung einher.

In der DCB Gruppe konnte eine effektivere Reduktion des späten Lumenverlustes, unabhängig von Okklusion, Kalzifizierung und Dissektion der Gefäße, gegenüber der POBA erreicht werden. Es konnte eine Tendenz beobachtet werden, dass mit zunehmender Läsionslänge die Überlegenheit der DCB-Angioplastie gegenüber der POBA zunimmt. Es scheint, dass ein Hypertonus eher zu einer Erhöhung des späten Lumenverlustes und zunehmendes Patientenalter zu einer Verringerung des LLL führt. In der Vorauswahl gab es Hinweise darauf, dass der BMI das LLL beeinflusst. Es konnte allerdings keine Korrelation zwischen BMI und LLL nachgewiesen werden.

In der Kombination DCB-Intervention und ehemaliger Raucher wurde die beste hämodynamische Verbesserung beobachtet.

Geschlecht, Diabetes mellitus, TASC II Klassifikation und bailout stenting hatten keinen Einfluss auf die Endpunkte.

### 4.2.2. Läsionseigenschaften

In verschiedenen Studien wurde bei zunehmender Läsionslänge ein schlechteres Ergebnis und eine Zunahme des LLL beobachtet (Tepe et al. 2015, Jia et al. 2016). In den an den EffPac-Daten durchgeführten Analysen konnte dies nicht beobachtet werden; weder in den Varianzanalysen noch in der Korrelationsanalyse. Es zeigte sich eher eine negative Korrelation zwischen LLL und Läsionslänge in der DCB-Gruppe. Diese Beobachtung war nicht signifikant und kann durch den Zufall bedingt sein. Bei längeren Läsionen ist jedoch zu beachten, dass es zu höheren Dosiskonzentrationen kommen kann. Zu beachten ist auch, dass in die Studie nur Läsionen <150mm eingeschlossen wurden.

In Bezug auf die sekundären Endpunkte ergaben die Analysen die Tendenz, dass längere Läsionen unabhängig von der Interventionsgruppe mit einem schlechteren Ergebnis einhergehen. Diese Ergebnisse waren nicht signifikant und können ebenfalls durch den Zufall bedingt sein. Es zeigt sich, dass Surrogatparameter eine gute Möglichkeit sind, Ergebnisse zu vergleichen; bei ihrer Interpretation jedoch beachtet werden muss, dass sie nur eine Ersatzgröße sind. Bereits in der Vergangenheit hat sich gezeigt, dass Surrogatparameter kritisch hinterfragt werden müssen (Berger und Mühlhauser 1996, Grimes et al. 2010).

Kalziumplaques vermindern die Wirkung von DCB. Dies konnte insbesondere bei Plaques beobachtet werden, die die gesamte Zirkumferenz umspannend (Fanelli et al. 2014). Es ist vorstellbar, dass bei solchen Plaques das Paclitaxel nicht mehr in die Gefäßwand eindringen und den Wirkort erreichen kann. Bei Betrachtung des LLL konnte dieser Effekt in der DCB Gruppe der EffPac-Studie nicht beobachtet werden. Der Grad der Kalzifizierung wurde in der EffPac-Studie durch die visuelle Beurteilung des Arztes bestimmt und nur 7,3% der Läsionen waren schwer kalzifiziert. Möglicherweise wurden die Plaques durch die Prädilatation gesprengt und das Paclitaxel konnte so an seinen Wirkort gelangen. Ebenfalls ist es möglich, dass die Ballons so platziert wurden, dass der Wirkstoff auch außerhalb des kalzifizierten Bereiches abgegeben wurde und so auch den Wirkort erreichen konnte. In der Auswertung der Daten konnte in der Varianzanalyse nur über beide Interventionsgruppen hinweg ein Einfluss des Kalzifizierungsgrades auf die Verbesserung des klinischen und hämodynamischen Endpunktes beobachtet werden. Im finalen Modell mit allen Einflussparametern konnte nur bezogen auf die Verbesserung der Rutherford-Becker Kategorie ein Einfluss beobachtet werden. Bei schwer kalzifizierten Läsionen wurde im Vergleich zu den nicht bzw. mild kalzifizierten eine signifikant geringere Verbesserung der Stadien beobachtet ( $B=-0,883$ ;  $p=0.027$ ). Dieser Effekt über beide Gruppen lässt sich damit erklären, dass es sich bei den höhergradig kalzifizierten Läsionen um Patienten in einem insgesamt fortgeschrittenen Erkrankungsstadium handelt. In dieser Patientengruppe erfolgte häufiger bailout stenting (23,1% vs. 16,9% bei wenig/nicht kalzifizierten Läsionen). Außerdem erscheint die Gruppe kränker (siehe Tab. 3), so dass möglicherweise aufgrund des Allgemeinbefindens eine geringere Verbesserung des klinischen Stadiums (gemessen an der Gehstrecke) zu erreichen ist.

**Tab. 3 Morbidität in Abhängigkeit des Kalzifizierungsgrades**

<b>Kalzifizierungsgrad</b> <b>Eigenschaften</b>	<b>leicht</b>	<b>schwer</b>	<b>p-Wert</b>
LLL (Mittelwert) in mm	0.698±1.204	0.903±0.848	p=0.64
Alter (Mittelwert)	67.7±8.6	71.9±5.1	p=0.06
Anteil der Männer in %	51,8	92.3	p=0.01
BMI (Mittelwert)	27.2±5.2	28.1±4.8	p=0.50
Hypertonus in %	84.3	100	p=0.20
Hyperlipidämie in %	65.1	69.2	p>0.99
Diabetiker in %	32.5	53.8	p=0.21
Raucher in %	51.2	7.7	p=0.01
KHK in %	16.9	46.2	p=0.03
Myokardinfarkt in %	8.4	23.1	p=0.14
bailout stenting in %	16.9	23.1	p=0.70

Nach Angioplastien im Bereich der Koronararterien konnten bei Dissektionen die Bildung von Lumen verschließenden Thromben beobachtet werden, die das Gefäßlumen verschlossen, sowie die Proliferation glatter Muskelzellen im Bereich der Neointima nachgewiesen werden (Austin et al. 1985). Nach Verletzungen von Gefäßwänden kommt es auf durch die inflammatorische Antwort (Veränderungen der Endothelstruktur, Ausschüttung u.a. von Cytokinen) zur Proliferation von glatten Muskelzellen (Ross 1999, Bennett 2003, Agrotis et al. 2004). Eine mögliche Erklärung für die beobachteten Ergebnisse nach PTA der femoropoplitealen Gefäßen mit Dissektion. Hierbei fielen u.a. große LLL und geringerer Offenheitsraten auf. In der Literatur wurde dies besonders nach schweren Dissektionen in Gefäßen mit Läsionen >100mm beschrieben (Kobayashi et al. 2018, Fujihara et al. 2017). In den beiden Interventionsgruppen der EffPac-Studie konnte kein Unterschied im LLL in Abhängigkeit vom Vorliegen von Dissektionen beobachtet werden. Die Überlegenheit der DCB-Angioplastie gegenüber POBA konnte auch nach Dissektionen beobachtet werden. In diese Analyse wurden nur die nicht gestenteten Gefäße eingeschlossen. Die Beurteilung der Dissektionen im Rahmen des Studienprotokolls erfolgte nur durch eine Ja-Nein-Antwort; es wurde nicht zwischen verschiedenen Schweregraden unterschieden. Möglicherweise ist bei besonders schweren Dissektionen eine Applikation von Stents erfolgt, so dass diese aufgrund der beschriebenen

Auswahlkriterien nicht in die Analyse aufgenommen wurden. Aber auch auf die Restenoserate bezogen konnte kein Einfluss von Dissektionen und bailout stenting beobachtet werden.

Hochgradige Stenosen zeigten in der Auswertung eine große klinische Verbesserung: Wurde präinterventionell ein hoher ABI gemessen, konnte nur eine geringe hämodynamische Verbesserung beobachtet werden. Dieser Effekt lässt sich damit begründen, dass entsprechende Reserven bei schlechten Ausgangsbedingungen bzw. geringeren Reserven bei guten Ausgangsbedingungen vorhanden sind.

#### 4.2.3. Patienteneigenschaften

Eine leichte Tendenz von geringerem LLL bei zunehmendem Alter wurde in der multivariablen Analyse beobachtet. In der Korrelationsanalyse konnte der Effekt insbesondere für die POBA dargestellt werden. Diese Beobachtung kann durch frühere Studien nicht bestätigt werden. Möglicherweise ist die Beobachtung dem Zufall zuzuschreiben. Andererseits weiß man, dass bei älteren Patienten die für Restenosen und Lumenverlust verantwortlichen Remodelling-Prozesse in einem geringeren Umfang ausfallen. Die Synthese von Wachstumsfaktoren ist vermindert; auch die Expression von Rezeptoren für diese wird supprimiert (Ungvari et al. 2010, Savoia et al. 2017). Dies führt zu einer abgeschwächten Antwort auf chemische und physikalische Reize. Bei älteren Patienten nach Stentimplantation in Koronargefäßen beobachtete man eine geringere Ausprägung der Neointima (Han et al. 2015).

In der Auswertung zeigte sich eine Tendenz für ein höheren Lumenverlust bei Hypertonikern. Allerdings waren nur wenige Nicht-Hypertoniker im Studienkollektiv vertreten und es lag keine Information zur medikamentösen Therapie und Einstellung des Hypertonus vor. Patienten ohne Hypertonus profitieren offenbar davon, dass ihr Endothel nicht schon durch den Hypertonus geschädigt wurde (Bleakley et al. 2015) und so auf die Behandlung physiologisch und nicht mit Hyperproliferation reagiert.

Mit Blick auf die Verbesserung der hämodynamischen Eigenschaften profitierten Ex-Raucher am meisten von der DCB-Angioplastie. Obwohl Rauchen ein Risikofaktor für die Entwicklung einer pAVK ist, konnte gezeigt werden, dass das tägliche Rauchen von >10 Zigaretten das mittlere Restenoserisiko senkt (Schillinger et al. 2004); auch nach DCB Angioplastie wurde bei Rauchern ein geringerer LLL beobachtet (Albrecht



et al. 2019). In der EffPac-Studie wurde dieser Effekt bei Rauchern nicht festgestellt. Allerdings erfolgte eine Unterscheidung in drei Gruppen (Raucher, Ex-Raucher und Nichtraucher). Es ist bekannt, dass Rauchen antiinflammatorisch wirkt und die Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen vermindert wird, u. a. bedingt durch die im Vergleich zu Nichtrauchern höhere CO-Konzentration im Blut (Shiels et al. 2014, Otterbein et al. 2000, Togane et al. 2000, Castleden und Cole 1975). Eine Verminderung der CO-Hb-Werte ist bei Abstinenz bereits nach 12h zu beobachten (Boehm et al. 2018), so dass der CO-Effekt bei Ex-Rauchern keine Rolle mehr spielen dürfte. Allerdings konnten Langzeitstudien an Rauchern, Ex-Rauchern und Nichtrauchern zeigen, dass die Normalisierung der Immunmarker einen deutlich längeren Zeitraum (mehrere Jahre) in Anspruch nehmen kann (Shiels et al. 2014). Das Wegfallen der für die Entwicklung einer pAVK verantwortlichen Noxe Zigarettenrauchen und die damit einhergehende Erholung der Endothelfunktion sowie die Wirkung des Paclitaxel scheinen für die hämodynamische Entwicklung der Läsion maßgeblich zu sein. Ex-Raucher beschreibt ein sehr heterogenes Patientenkollektiv: Es lagen keine Informationen dazu vor, seit wann die Patienten nicht mehr Rauchen und wie sich der Konsum quantitativ äußerte.

### 4.3. Limitationen

Die o. g. Analysen und Feststellungen beziehen sich auf die 6-Monats und 1-Jahres-Daten aus der EffPac-Studie. Es handelt sich also um Post-hoc-Analysen. Die EffPac-Studie wurde nicht dafür geplant, den Einfluss einzelner Variablen auf das klinische Outcome oder den Effekt von Interaktionstermen zu untersuchen. Die Studie erfolgte als RCT an einem gefäßkranken Patientenkollektiv. Dadurch ist eine ungleiche Verteilung einzelner Eigenschaften bedingt (z.B. 86% Hypertoniker). Für seltene Ereignisse (z.B. eine TLR in der DCB Gruppe nach 12 Monaten) kann nicht das Kriterium der Normalverteilung erfüllt werden. Aus diesen Gründen ist die Aussagekraft der Analysen limitiert und sollte der Entwicklung von Hypothesen dienen. Bedingt durch die geringen Gruppenstärken könnten Effekte klinisch von Bedeutung sein, die kleine Kohorte reicht aber nicht aus, um statistische Signifikanz zu bestätigen. Diesbezüglich sind Untersuchungen an größeren Kohorten notwendig.

Die Untersuchungsergebnisse beziehen sich in der DCB Gruppe auf Interventionen mit dem Luminor®-35 Ballon. Die Ergebnisse können nicht auf alle DCB übertagen werden. Weitere Untersuchungen mit unterschiedlichen DCB sind notwendig.

## **5. Schlussfolgerung**

Die Behandlungsstrategie, DCB oder POBA, femoropoplitealer Läsionen scheint unabhängig von anderen Faktoren für die Inzidenz von TLR und Restenosen ursächlich zu sein. Ein Einfluss von Geschlecht, Diabetes mellitus, Okklusionen, Dissektionen, bailout stenting, Rutherford-Becker Kategorie vor der Intervention und TASC II Klassifikation auf die Endpunkte konnte nicht festgestellt werden. Unabhängig von der Art führten die Intervention bei zunehmender Läsionslänge und schwerer Kalzifizierung zu einer geringeren klinischen Verbesserung. Mit zunehmendem Alter zeigte sich die Tendenz eines abnehmenden und bei Hypertonikern die Tendenz eines zunehmenden LLL. Die größte hämodynamische Verbesserung wurde unter Ex-Rauchern nach DCB-Angioplastie beobachtet. Diese Erkenntnisse sollten in zukünftigen Studien überprüft werden. Insbesondere vor dem Hintergrund der älter werdenden Bevölkerung ist es wichtig zu wissen, welche Verfahren für diese häufig betroffenen Patienten, besonders geeignet sind.

## 6. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Agrotis A, Kanellakis P, Kostolias G, Di Vitto G, Wei C, Hannan R, Jennings G, Bobik A. 2004. Proliferation of neointimal smooth muscle cells after arterial injury. Dependence on interactions between fibroblast growth factor receptor-2 and fibroblast growth factor-9. *J Biol Chem*, 279 (40):42221-42229.
- Albrecht T, Ukrow A, Werk M, Tepe G, Zeller T, Meyer DR, Kutschera M, Speck U, Waliszewski M. 2019. Impact of Patient and Lesion Characteristics on Drug-Coated Balloon Angioplasty in the Femoropopliteal Artery: A Pooled Analysis of Four Randomized Controlled Multicenter Trials. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 42 (4):495-504.
- Antoniou GA, Chalmers N, Georgiadis GS, Lazarides MK, Antoniou SA, Serracino-Inglott F, Smyth JV, Murray D. 2013. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. *J Vasc Surg*, 57 (1):242-253.
- Austin GE, Ratliff NB, Hollman J, Tabei S, Phillips DF. 1985. Intimal proliferation of smooth muscle cells as an explanation for recurrent coronary artery stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 6 (2):369-375.
- Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, Oberhoff M, Herdeg C, Kuttner A, Wild DH, Brehm BR, Riessen R, Koveker G, Karsch KR. 1997. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation*, 96 (2):636-645.
- Backhaus K, Hrsg. 2018. *Multivariate Analysemethoden : Eine anwendungsorientierte Einführung*. 15., vollständig überarbeitete Auflage Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Gabler.
- Bennett MR. 2003. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart*, 89 (2):218-224.
- Berger M, Mühlhauser I. 1996. Surrogat-Marker: Trugschlüsse. *Dtsch Arztebl International*, 93 (49):3280-.
- Bleakley C, Hamilton PK, Pumb R, Harbinson M, McVeigh GE. 2015. Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit? *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 17 (8):651-654.
- Boehm RE, Arbo BD, Leal D, Hansen AW, Pulcinelli RR, Thiesen FV, Balsan AM, Onsten TGH, Gomez R. 2018. Smoking fewer than 20 cigarettes per day and remaining abstinent for more than 12 hours reduces carboxyhemoglobin levels in packed red blood cells for transfusion. *PLoS One*, 13 (9):e0204102.
- Bradbury AW, Investigators Bt, Participants. 2010. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial in perspective. *J Vasc Surg*, 51 (5 Suppl):1S-4S.
- Castleden CM, Cole PV. 1975. Carboxyhaemoglobin levels of smokers and non-smokers working in the City of London. *Br J Ind Med*, 32 (2):115-118.
- Cohen DJ, Doucet M, Cutlip DE, Ho KK, Popma JJ, Kuntz RE. 2001. Impact of smoking on clinical and angiographic restenosis after percutaneous coronary intervention: another smoker's paradox? *Circulation*, 104 (7):773-778.
- Debus ES, Torsello G, Schmitz-Rixen T, Hupp T, Lang W, Noppeney T, Oberhuber A, Grundmann RT. 2013. Manifestationen und Prävention der Arteriosklerose. *Gefäßchirurgie*, 18 (7):644-651.
- Eckstein H-H, Knipfer E, Trenner M, Kühnl A, Söllner H. 2014. Epidemiologie und Behandlung der PAVK und der akuten Extremitätenischämie in deutschen Krankenhäusern von 2005 bis 2012. *Gefäßchirurgie*, 19 (2):117-126.
- Fahrmeir L. 2009. *Regression : Modelle, Methoden und Anwendungen*. 2. Aufl. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Faller H, Lang H, Hrsg. 2010. *Medizinische Psychologie und Soziologie ; [nach neuem GK]*. 3., vollst. neu bearb. Aufl. Aufl. Berlin ; Heidelberg: Springer.
- Fanelli F, Cannavale A, Gazzetti M, Lucatelli P, Wilderk A, Cirelli C, d'Adamo A, Salvatori FM. 2014. Calcium burden assessment and impact on drug-eluting balloons in peripheral arterial disease. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 37 (4):898-907.
- Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. 2013. Comparison of global estimates of prevalence and

- risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 382 (9901):1329-1340.
- Fujihara M, Takahara M, Sasaki S, Nanto K, Utsunomiya M, Iida O, Yokoi Y. 2017. Angiographic Dissection Patterns and Patency Outcomes After Balloon Angioplasty for Superficial Femoral Artery Disease. *J Endovasc Ther*, 24 (3):367-375.
- Gelman A. 2013. P values and statistical practice. *Epidemiology*, 24 (1):69-72.
- Giacoppo D, Cassese S, Harada Y, Colleran R, Michel J, Fusaro M, Kastrati A, Byrne RA. 2016. Drug-Coated Balloon Versus Plain Balloon Angioplasty for the Treatment of Femoropopliteal Artery Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 9 (16):1731-1742.
- Grimes DA, Schulz KF, Raymond EG. 2010. Surrogate end points in women's health research: science, protoscience, and pseudoscience. *Fertil Steril*, 93 (6):1731-1734.
- Han Z, Feng L, Du H, Sun Z, Hu S, Dai J, Sun M, Xing L, Hou J, Zhang S, Yu B. 2015. Impact of Age on Stent Strut Coverage and Neointimal Remodeling as Assessed by Optical Coherence Tomography. *Medicine (Baltimore)*, 94 (50):e2246.
- Heikkinen M, Salenius JP, Auvinen O. 2000. Projected workload for a vascular service in 2020. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 19 (4):351-355.
- Jia X, Zhang J, Zhuang B, Fu W, Wu D, Wang F, Zhao Y, Guo P, Bi W, Wang S, Guo W. 2016. Acotec Drug-Coated Balloon Catheter: Randomized, Multicenter, Controlled Clinical Study in Femoropopliteal Arteries: Evidence From the AcoArt I Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 9 (18):1941-1949.
- 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 (24):e011245.
- Kobayashi N, Hirano K, Yamawaki M, Araki M, Sakai T, Sakamoto Y, Mori S, Tsutsumi M, Honda Y, Ito Y. 2018. Simple classification and clinical outcomes of angiographic dissection after balloon angioplasty for femoropopliteal disease. *J Vasc Surg*, 67 (4):1151-1158.
- Laird JR, Schneider PA, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Metzger C, Krishnan P, Scheinert D, Micari A, Cohen DJ, Wang H, Hasenbank MS, Jaff MR, Investigators IPST. 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 (21):2329-2338.
- Lawall H, Huppert P, Rümenapf G. 2015a. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.
- Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H. 2015b. Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 140 (24):1798-1802.
- Lawall H, Huppert P, Espinola-Klein C, Rümenapf G. 2016. Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Dtsch Arztebl International*, 113 (43):729-736.
- Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. Hrsg Janatzek S, Arndt C, Windeler J. 2004. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen.
- Nikolsky E, Kosinski E, Mishkel GJ, Kimmelstiel C, McGarry TF, Jr., Mehran R, Leon MB, Russell ME, Ellis SG, Stone GW. 2005. Impact of obesity on revascularization and restenosis rates after bare-metal and drug-eluting stent implantation (from the TAXUS-IV trial). *Am J Cardiol*, 95 (6):709-715.
- Otterbein LE, Bach FH, Alam J, Soares M, Tao Lu H, Wysk M, Davis RJ, Flavell RA, Choi AM. 2000. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat Med*, 6 (4):422-428.
- Radeleff BA, Hrsg. 2013. *Angiofibel : Interventionelle angiographische Diagnostik und Therapie*. Wien u.a.: Springer.
- Ross R. 1993. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362 (6423):801-809.

- Ross R. 1999. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340 (2):115-126.
- Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. 1997. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*, 26 (3):517-538.
- Sarno G, Garg S, Onuma Y, Buszman P, Linke A, Ischinger T, Klauss V, Eberli F, Corti R, Wijns W, Morice MC, di Mario C, van Geuns RJ, Eerdmans P, Garcia-Garcia HM, van Es GA, Goedhart D, de Vries T, Juni P, Meier B, Windecker S, Serruys P. 2010. The impact of body mass index on the one year outcomes of patients treated by percutaneous coronary intervention with Biolimus- and Sirolimus-eluting stents (from the LEADERS Trial). *Am J Cardiol*, 105 (4):475-479.
- Savoia C, Battistoni A, Calvez V, Cesario V, Montefusco G, Filippini A. 2017. Microvascular Alterations in Hypertension and Vascular Aging. *Curr Hypertens Rev*, 13 (1):16-23.
- Scheinert D, Duda S, Zeller T, Krankenberg H, Ricke 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 (1):10-19.
- Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, Bohm M, Nickenig G. 2004. Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation*, 110 (7):810-814.
- Schillinger M, Minar E. 2005. Restenosis after percutaneous angioplasty: the role of vascular inflammation. *Vasc Health Risk Manag*, 1 (1):73-78.
- Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Sabeti S, Ahmadi R, Wagner O, Minar E. 2004. Effect of smoking on restenosis during the 1st year after lower-limb endovascular interventions. *Radiology*, 231 (3):831-838.
- Schneider PA, Laird JR, Tepe G, Brodmann M, Zeller T, Scheinert D, Metzger C, Micari A, Sachar R, Jaff MR, Wang H, Hasenbank MS, Krishnan P, Investigators IPST. 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 (1):e005891.
- Schroeder H, Werner M, Meyer DR, Reimer P, Kruger K, Jaff MR, Brodmann M, Investigators IER. 2017. Low-Dose Paclitaxel-Coated Versus Uncoated Percutaneous Transluminal Balloon Angioplasty for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: One-Year Results of the ILLUMENATE European Randomized Clinical Trial (Randomized Trial of a Novel Paclitaxel-Coated Percutaneous Angioplasty Balloon). *Circulation*, 135 (23):2227-2236.
- Shiels MS, Katki HA, Freedman ND, Purdue MP, Wentzensen N, Trabert B, Kitahara CM, Furr M, Li Y, Kemp TJ, Goedert JJ, Chang CM, Engels EA, Caporaso NE, Pinto LA, Hildesheim A, Chaturvedi AK. 2014. Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. *J Natl Cancer Inst*, 106 (11).
- Speck U, Cremers B, Kelsch B, Biedermann M, Clever YP, Schaffner S, Mahnkopf D, Hanisch U, Bohm M, Scheller B. 2012. Do pharmacokinetics explain persistent restenosis inhibition by a single dose of paclitaxel? *Circ Cardiovasc Interv*, 5 (3):392-400.
- Statistisches-Bundesamt, Hrsg. 1998 Gesundheitsbericht für Deutschland. Stuttgart: Metzler-Poeschel.
- Teichgraber U, Aschenbach R, Scheinert D, Zeller T, Brechtel K, Thieme M, Blessing E, Treitl M, Lichtenberg M, von Flotow P, Vogel B, Werk M, Riambau V, Wienke A, Lehmann T, Sixt S. 2016. The effectiveness of the paclitaxel-coated Luminor(R) balloon catheter versus an uncoated balloon catheter in superficial femoral and popliteal arteries in preventing vessel restenosis or reocclusion: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 17 (1):528.
- Teichgräber U, Aschenbach R, Scheinert DW, Schmidt A, Basche S, Biamino G, Hrsg. 2018. Periphere arterielle Interventionen : Praxisbuch für Radiologie, Angiologie und Gefäßchirurgie. Berlin ; Heidelberg: Springer.
- Teichgräber U, Lehmann T, Aschenbach R, Scheinert D, Zeller T, Brechtel K, Blessing E, Lichtenberg M, Sixt S, Brucks S, Beschorner U, Klumb CT, Thieme M, Collaborators. 2020a. Efficacy and safety

- of a novel paclitaxel-nano-coated balloon for femoropopliteal angioplasty: one-year results of the EffPac trial. *EuroIntervention*, 15 (18):e1633-e1640.
- Teichgräber U, Lehmann T, Aschenbach R, Scheinert D, Zeller T, Brechtel K, Blessing E, Lichtenberg M, von Flotow P, Heilmeyer B, Sixt S, Brucks S, Erbel C, Beschorner U, Werk M, Riambau V, Wienke A, Klumb CT, Thieme M. 2020b. Drug-coated Balloon Angioplasty of Femoropopliteal Lesions Maintained Superior Efficacy over Conventional Balloon: 2-year Results of the Randomized EffPac Trial. *Radiology*, 295 (2):478-487.
- Teichgräber UK, Klumb C. 2017. [Drug-coated Balloon Angioplasty in Femoropopliteal Arteries - Is There a Class Effect?]. *Zentralbl Chir*, 142 (5):470-480.
- Tepe G, Schnorr B, Albrecht T, Brechtel K, Claussen CD, 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 (1 Pt A):102-108.
- Togane Y, Morita T, Suematsu M, Ishimura Y, Yamazaki JI, Katayama S. 2000. Protective roles of endogenous carbon monoxide in neointimal development elicited by arterial injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278 (2):H623-632.
- Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, Sonntag WE, Csiszar A. 2010. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 65 (10):1028-1041.
- Werk M, Albrecht T, Meyer DR, Ahmed MN, Behne A, Dietz U, Eschenbach G, Hartmann H, Lange C, Schnorr B, Stiepani H, Zoccai GB, Hanninen EL. 2012. Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv*, 5 (6):831-840.

## **7. Anhang**

### **7.1. Online Resource Multivariable Regression Analysis of Clinical Data from the Randomized-controlled EffPac Trial – Efficacy of Femoropopliteal Drug-Coated Balloon Angioplasty**

#### **Definition of Study Endpoints**

LLL was defined as difference between minimum lumen diameter immediately after angioplasty and at 6-month follow-up. Restenosis occurred with  $> 50\%$  diameter stenosis of the target lesion by angiography or peak systolic velocity ratio of  $\geq 2.5$  by duplex ultrasound, both adjudicated by core laboratory. Any clinically driven surgical or endovascular revascularization of the target lesion was considered TLR. Patients who underwent TLR within 12 months were included in the follow-up investigation of Rutherford-Becker category and ABI.



**Table A1** Eligibility criteria

<p><b>Inclusion criteria</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Age <math>\geq</math> 18 years</li><li>2. Subject must agree to undergo the 6-month angiographic and clinical follow-up (at 12- and 24 months post-procedure)</li><li>3. Peripheral vascular disease Rutherford class 2-4</li><li>4. De novo stenotic/ re-stenotic lesion or occlusive lesions in the superficial femoral (SFA) and/or popliteal arteries (PA)</li><li>5. If the index lesion is re-stenotic, the prior PTA must have been <math>&gt;30</math> days prior to treatment in the current study</li><li>6. <math>\geq 70\%</math> diameter stenosis or occlusion</li><li>7. Target lesion length: <math>\leq 15</math> cm</li><li>8. Only one lesion per limb and per patient can be treated</li><li>9. <math>\geq</math> one patent intrapopliteal run-off artery to the foot of the index limb</li><li>10. Successful endoluminal guidewire passage through the target lesion</li><li>11. Pre-dilatation prior to randomization</li><li>12. Life expectancy, in the investigators' opinion of at least one year</li><li>13. Subject is able to verbally acknowledge and understand the aim of this trial and is willing and able to provide informed consent.</li></ol>
<p><b>Exclusion criteria</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Previous surgery in the target vessel</li><li>2. Patients who require a PTA balloon catheter in diameter size 4 mm or in diameter size greater 7 mm.</li><li>3. Major amputation in the same limb as the target lesion</li><li>4. Acute myocardial infarction within 30 days before intervention</li><li>5. Severely calcified target lesions in the SFA/PA resistant to PTA</li><li>6. Subjects requiring different treatment or raising serious safety concern regarding the procedure or the required medication</li><li>7. Women of childbearing potential except women with the following criteria:<ol style="list-style-type: none"><li>a. post-menopausal (12 months natural amenorrhea or 6 months amenorrhea with serum FSH <math>&gt; 40</math>mlU/ml)</li><li>b. sterilization-after bilateral ovariectomy with or without hysterectomy</li><li>c. using an effective method of birth control for the duration of the trial: implants, injectables, combined oral contraceptives, intrauterine device (in place for a period of at least 2 months prior to screening) and with negative serum pregnancy test</li><li>d. sexual abstinence</li><li>e. vasectomy partner</li></ol></li><li>8. Pregnant and nursing women</li><li>9. Acute thrombus aneurysm in the index limb or vessel</li><li>10. In-stent restenosis in the target lesion</li><li>11. Renal insufficiency with a serum creatinine <math>&gt;2.0</math> mg/dL at baseline</li><li>12. Platelet count <math>&lt;50</math> G/l or <math>&gt;600</math> G/l at baseline</li><li>13. Known hypersensitivity or contraindication to contrast agent that cannot be adequately pre-medicated</li><li>14. Subjects with known allergies against paclitaxel</li><li>15. Subjects with intolerance to antiplatelet, anticoagulant, or thrombolytic medications that would be administered during the trial</li><li>16. Dialysis or long-term immunosuppressant therapy</li><li>17. Current participation (or within the last 3 months) in another interventional study.</li></ol>

**Table A2** Subgroup analysis with formal interaction testing regarding clinical, morphologic, and hemodynamic outcomes

Interaction terms (variable* treatment)	Clinical		RB category		LLL		Morphologic		Hemodynamic	
	TLR Odds ratio (95% CI)	P-value (interaction)	B coefficient (95% CI)	P-value (interaction)	B coefficient (95% CI)	P-value (interaction)	Restenosis Odds ratio (95% CI)	P-value (interaction)	ABI B coefficient (95% CI)	P-value (interaction)
Age, years	0.97 (0.06-16.48)	p=0.98	0.01 (-0.45-0.46)	p=0.98	0.20 (-0.36-0.76)	p=0.48	1.35 (0.52-3.49)	p=0.54	-0.03 (-0.16-0.10)	p=0.66
Sex male vs. female	<sup>a</sup>		0.09 (-0.65-0.84)	p=0.80	-0.03 (-1.04-0.98)	p=0.95	0.86 (0.19-3.95)	p=0.85	0.01 (-0.20-0.22)	p=0.93
Hypertension yes vs. no	<sup>a</sup>		0.20 (-0.80-1.20)	p=0.69	-0.38 (-0.85-1.62)	p=0.54	0.22 (0.03-1.50)	p=0.12	0.04 (-0.25-0.32)	p=0.80
Diabetes yes vs. no	<sup>a</sup>		0.00 (-0.73-0.73)	p=1.00	-0.29 (-0.62-1.21)	p=0.53	0.51 (0.11-2.42)	p=0.39	0.01 (-0.19-0.22)	p=0.89
Underweight vs. normal w.	<sup>a</sup>			p=0.03	-0.72 (-4.08-2.64)	p=0.77	<sup>a</sup>	p=0.20	<sup>a</sup>	p=0.45
Pre obesity vs. normal w.	<sup>a</sup>		-0.67 (-1.55-0.22)		-0.27 (-1.36-0.81)		0.25 (0.04-1.74)		-0.10 (-0.35-0.15)	
Obesity vs. normal w.	<sup>a</sup>		0.55 (-0.42-1.51)		0.28 (-0.95-1.50)		0.07 (0.01-0.92)		0.07 (-0.21-0.35)	
Current smoker vs. non-smoker	<sup>a</sup>		-0.22 (-1.30-0.86)	p=0.44	0.84 (-0.59-2.27)	p=0.30	7.29 (0.80-66.47)	p=0.11	0.08 (-0.20-0.35)	p=0.02
Former smoker vs. non-smoker	<sup>a</sup>		0.27 (-0.79-1.34)		1.11 (-0.31-2.53)		1.73 (0.16-19.05)		0.33 (0.05-0.61)	
ABI	13.40 (0.01-26914.43)	p=0.50	-1.23 (-2.87-0.42)	p=0.14	-0.80 (-2.98-1.39)	p=0.47	0.27 (0.01-13.47)	p=0.51	0.24 (-0.10-0.58)	p=0.16
RB category 2 vs. 4	<sup>a</sup>	<sup>a</sup>	-0.36 (-1.20-0.47)	p=0.39	-0.86 (-2.12-0.40)	p=0.18	<sup>a</sup>		0.08 (-0.17-0.33)	p=0.52
RB category 3 vs. 4	<sup>a</sup>				<sup>a</sup>		<sup>a</sup>		<sup>a</sup>	
Lesion length	0.61 (0.18-2.12)	p=0.44	0.03 (-0.06-0.12)	p=0.50	-0.06 (-0.17-0.05)	p=0.26	0.98 (0.82-1.17)	p=0.84	0.01 (-0.02-0.03)	p=0.63

**Table A2** Subgroup analysis with formal interaction testing regarding clinical, morphologic, and hemodynamic outcomes

Interaction terms (variable* treatment)	Clinical				Morphologic			Hemodynamic		
	TLR	RB category		LLL	Restenosis		ABI			
Odds ratio (95% CI)	P-value (inter- action)	B coefficient (95% CI)	P-value (interac- tion)	B coefficient (95% CI)	P-value (inter- action)	Odds ratio (95% CI)	P-value (inter- action)	B coefficient (95% CI)	P-value (inter- action)	
Calcification, moderate vs. no	<sup>a</sup>		-0.20 (-0.92-0.53)	p=0.84	0.26 (-0.67-1.19)	p=0.58	0.76 (0.17-3.50)	p=0.94	-0.14 (-0.34-0.06)	p=0.39
Calcification, severe vs. no	<sup>a</sup>		0.11 (-1.70-1.92)		1.05 (-1.66-3.75)		<sup>a</sup>		-0.03 (-0.51-0.45)	
Diameter stenosis, %	0.20 (0.03-1.60)	p=0.13	-0.30 (-0.66-0.07)	p=0.11	-0.12 (-0.61-0.37)	p=0.64	1.44 (0.63-3.30)	p=0.39	-0.02 (-0.13-0.09)	p=0.74
Total occlusion yes vs. no	<sup>a</sup>		-0.06 (-0.92-0.79)	p=0.89	-1.09 (-2.24-0.06)	p=0.06	2.86 (0.55-14.90)	p=0.21	0.03 (-0.22-0.28)	p=0.83
TASC B B vs. A	<sup>a</sup>		-0.10 (-0.86-0.66)	p=0.79	-0.73 (-1.69-0.23)	p=0.14	0.46 (0.10-2.09)	p=0.31	-0.02 (-0.23-0.19)	p=0.84
Dissection yes vs. no	<sup>a</sup>		0.02 (-0.71-0.74)	p=0.97	0.49 (-0.80-1.79)	p=0.65	0.54 (0.11-2.62)	p=0.45	-0.09 (-0.29-0.12)	p=0.39
Bailout stenting yes vs. no	<sup>a</sup>		-0.16 (-1.17-0.86)	p=0.76	-0.82 (-1.67-0.03)	p=0.45	1.68 (0.19-14.79)	p=0.64	0.10 (-0.19-0.39)	p=0.49

34

Interaction terms that were included into the final multivariable analysis were highlighted in grey

<sup>a</sup> not applicable due to small number of events

*ABI* ankle-brachial index, *LLL* late lumen loss, *RB* Rutherford-Becker category, *TASC* inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease classification, *TLR* target lesion revascularization

**Table A3** Univariable analysis regarding clinical, morphologic, and hemodynamic outcomes

Variables	Clinical				Morphologic				Hemodynamic	
	TLR Odds ratio (95% CI)	P-value	RB category B coefficient (95% CI)	P-value	LLL B coefficient (95% CI)	P-value	Restenosis Odds ratio (95% CI)	P-value	ABI B coefficient (95% CI)	P-value
Age, years	0.69 (0.36-1.33)	p=0.27	-0.03 (-0.26-0.19)	p=0.76	-0.03 (-0.05-0.00)	p=0.05	0.70 (0.45-1.09)	p=0.11	-0.02 (-0.09-0.04)	p=0.51
Sex male vs. female	1.40 (0.40-4.87)	p=0.60	-0.13 (-0.50-0.24)	p=0.50	-0.04 (-0.54-0.47)	p=0.89	1.06 (0.50-2.25)	p=0.88	0.02 (-0.09-0.12)	p=0.77
Hypertension yes vs. no	3.03 (0.36-25.30)	p=0.31	-0.35 (-0.85-0.14)	p=0.16	0.56 (-0.05-1.18)	p=0.07	0.72 (0.27-1.91)	p=0.51	-0.04 (-0.18-0.10)	p=0.57
Diabetes yes vs. no	1.07 (0.34-3.35)	p=0.91	-0.14 (-0.50-0.50)	p=0.45	0.25 (-0.21-0.70)	p=0.29	0.80 (0.38-1.68)	p=0.56	-0.02 (-0.12-0.09)	p=0.78
Underweight vs. normal w. Pre obesity vs. normal w. Obesity vs. normal w.	55.49 (1.88-1637.06)	p=0.10	0.42 (-1.14-1.98)	p=0.78	1.67 (0.01-3.34)	p=0.07	4.63 (0.35-61.23)	p=0.64	-0.12 (-0.52-0.28)	p=0.41
Current smoker vs. non-smoker	2.41 (0.46-12.55)		-0.12 (-0.56-0.32)		-0.30 (-0.83-0.24)		0.94 (0.38-2.32)		-0.08 (-0.20-0.05)	
Former smoker vs. non-smoker	1.09 (0.14-8.60)		-0.19 (-0.67-0.30)		0.11 (-0.50-0.71)		0.83 (0.30-2.34)		-0.11 (-0.25-0.03)	
ABI	1.01 (0.23-4.52)	p=0.21	0.29 (-0.25-0.82)	p=0.23	0.17 (-0.55-0.88)	p=0.86	0.78 (0.28-2.13)	p=0.16	-0.02 (-0.16-0.13)	p=0.22
	0.30 (0.05-1.71)		-0.04 (-0.57-0.49)		0.07 (-0.64-0.77)		0.41 (0.14-1.17)		-0.10 (-0.24-0.04)	
	0.71 (0.04-12.85)	p=0.82	-0.40 (-1.23-0.43)	p=0.34	-0.79 (-1.85-0.27)	p=0.14	0.20 (0.03-1.37)	p=0.10	-0.70 (-0.87-(-0.53))	p<0.001
RB category 2 vs. 4	<sup>a</sup>		-0.25 (-1.68-1.18)	p<0.001	0.11 (-2.36-2.59)	p=0.98	<sup>a</sup>		-0.09 (-0.49-0.31)	p=0.53
RB category 3 vs. 4	<sup>a</sup>		0.82 (-0.57-2.21)		0.05 (-2.36-2.47)		<sup>a</sup>		-0.02 (-0.41-0.37)	
Lesion length	0.99 (0.85-1.15)	p=0.86	-0.06 (-0.10-(-0.01))	p=0.01	0.00 (-0.01-0.00)	p=0.53	1.09 (0.99-1.19)	p=0.07	0.01 (0.00-0.02)	p=0.06

**Table A3** Univariable analysis regarding clinical, morphologic, and hemodynamic outcomes

Variable	Clinical		RB category		LLL		Morphologic		Hemodynamic	
	TLR	P-value	B coefficient (95% CI)	P-value	B coefficient (95% CI)	P-value	Restenosis	P-value	ABI	P-value
	Odds ratio (95% CI)						Odds ratio (95% CI)		B coefficient (95% CI)	
Calcification, moderate vs. no	0.78 (0.25-2.42)	p=0.91	-0.30 (-0.66-0.06)	p=0.04	0.24 (-0.22-0.70)	p=0.55	1.12 (0.53-2.36)	p=0.96	0.00 (-0.10-0.11)	p=0.08
Calcification, severe vs no	<sup>a</sup>		-0.94 (-1.77-(-0.11))		-0.09 (-1.13-0.95)		0.98 (0.22-4.48)		-0.25 (-0.48-(-0.03))	
Diameter stenosis, %	1.84 (0.87-3.91)	p=0.11	0.38 (0.19-0.56)	p<0.001	0.00 (-0.03-0.02)	p=0.95	1.18 (0.79-1.76)	p=0.42	0.03 (-0.02-0.08)	p=0.28
Total occlusion yes vs. no	2.42 (0.74-7.84)	p=0.14	0.50 (0.07-0.93)	p=0.02	-0.19 (-0.75-0.75)	p=0.51	2.36 (1.04-5.35)	p=0.04	0.11 (-0.02-0.23)	p=0.10
TASC A vs. B	2.13 (0.68-6.63)	p=0.19	-0.09 (-0.46-0.29)	p=0.65	0.00 (-0.49-0.48)	p=0.99	2.00 (0.95-4.21)	p=0.07	0.12 (0.02-0.22)	p=0.03
Dissection yes vs. no	0.75 (0.23-2.44)	p=0.64	0.18 (-0.18-0.54)	p=0.32	0.05 (-0.41-0.50)	p=0.84	0.71 (0.34-1.51)	p=0.38	0.05 (-0.05-0.15)	p=0.34
Bailout stenting yes vs. no	0.88 (0.17-4.46)	p=0.87	0.46 (-0.04-0.96)	p=0.07	-0.05 (-0.69-0.59)	p=0.88	0.65 (0.22-1.93)	p=0.44	-0.10 (-0.24-0.04)	p=0.17

36

Variables that were included into the final multivariable analysis were highlighted in grey

<sup>a</sup> not applicable due to small number of events

*ABI* ankle-brachial index, *LLL* late lumen loss, *RB* Rutherford-Becker category, *TASC* inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease classification, *TLR* target lesion revascularization

## 7.2. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1:	Stadieneinteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	7
Tab. 2:	Patienten-, Läsions-, und Prozedureigenschaften	17
Tab. 3:	Morbidität in Abhängigkeit des Kalzifizierungsgrades	22
Abb. 1:	Methodischer Ablauf	11

#### 7.4. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. U. Teichgräber vom Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena und Dr. rer. pol. Thomas Lehmann vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften des Universitätsklinikums Jena,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Selma Mietz

## 7.5. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei denjenigen bedanken, die mich während der Erstellung meiner Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. Ulf Teichgräber für die Überlassung des Dissertationsthemas. Er nahm sich als Betreuer stets Zeit für mich und hat mich bei der Erstellung der Originalarbeit unterstützt.

Herrn Dr. Thomas Lehmann vom Institut für Medizinische Statistik und Informatik für die ausführliche fachliche Beratung.

Frau Dr. Maja Ingwersen für Ihre methodischen Hinweise und Empfehlungen.

Frau Laura Graziani als Studienkoordinatorin der EffPAC-Studie für die sprachliche Überprüfung der Originalarbeit.

Meinen Freundinnen Lisa Hoppe und Jasmin Leuendorf für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und immer für mich da sind.