

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung Radiologische Diagnostik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen

**Reperfusion von Becken-Bein-Arterien nach lokaler  
intraarterieller Lyse –  
Langzeitergebnisse nach Kombinationstherapie von Reteplase  
oder Urokinase mit dem Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-  
Antagonist Abciximab**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der Eberhard Karls Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

**CLAUDIUS WOLGANG ALBERT FALCH, geb. Hopfenzitz**

**aus Tettngang**

2006

**Dekan:**

**Professor Dr. I. B. Autenrieth**

**1. Berichtstatter:**

**Privatdozent Dr. G. Tepe**

**2. Berichtstatter:**

**Privatdozent Dr. W. Steurer**

*in großer Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet*



---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung und Fragestellung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Ursache, Risikofaktoren und Entstehung arterieller Verschlüsse sowie deren klinische Einteilung .....	1
1.2	Klinische Manifestation und Behandlungsmöglichkeiten arterieller Verschlüsse .....	4
1.3	Fragestellung .....	9
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>10</b>
2.1	APART-Studie .....	10
2.1.1	Patientenkollektiv .....	10
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	10
2.1.3	Material und Durchführung der Lysetherapie .....	11
2.1.3.1	verwendete Materialien .....	11
2.1.3.2	Lysetherapie .....	12
2.1.3.3	Beurteilungen der Lysetherapie .....	16
2.1.4	Langzeit-Follow-up .....	16
2.1.4.1	Anschreiben und Terminvergabe .....	16
2.1.4.2	Untersuchungen der Patienten .....	17
2.1.4.2.1	Anamnesebogen .....	17
2.1.4.2.2	Periphere Dopplerdruckmessung und Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI) .....	18
2.1.4.2.3	Duplex-Sonographische Untersuchung .....	19
2.1.4.3	Die Auswertung der Untersuchungen .....	20
2.2	PROMPT-Studie .....	21
2.3	Statistische Auswertung .....	22

<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
3.1	APART-Studie .....	23
3.1.1	Initiale Lysetherapie .....	23
3.1.1.1	Baselinecharakteristik.....	23
3.1.1.2	Verschlusscharakteristik und Verschlusslokalisationen.....	24
3.1.1.3	Lyseintervention und Lyseergebnisse .....	25
3.1.1.4	Lysekomplikationen .....	26
3.1.2	Langzeit-Follow-up .....	30
3.1.2.1	Datenerhebung.....	30
3.1.2.2	Ergebnisse des Langzeit-Follow-up .....	30
3.2	PROMPT-Studie.....	37
3.2.1	Initiale Lysetherapie .....	37
3.2.1.1	Baselinecharakteristik.....	37
3.2.1.2	Verschlusscharakteristik und Verschlusslokalisationen.....	37
3.2.1.3	Lyseintervention und Lyseergebnisse .....	38
3.2.1.4	Lysekomplikationen .....	38
3.2.2	Sechs-Monats-Follow-up .....	42
3.2.3	Langzeit-Follow-up .....	44
3.2.3.1	Datenerhebung.....	44
3.2.3.2	Ergebnisse des Langzeit-Follow-up .....	44
3.3	DSA - Bildbeispiele.....	49
3.4	Behandlungsgruppen: Reteplase+Abciximab und Urokinase+Abciximab..	54
3.4.1	Vergleich Urokinase+Abciximab-Gruppen APART vs. PROMPT .....	54
3.4.2	Initiale Lysetherapie .....	55
3.4.2.1	Baselinecharakteristik.....	56
3.4.2.2	Verschlusscharakteristik und Verschlusslokalisationen.....	57
3.4.2.3	Lyseintervention .....	58
3.4.2.4	Lysekomplikationen .....	59
3.4.3	Langzeit-Follow-up .....	61
3.4.3.1.	Datenerhebung.....	61
3.4.3.2	Ergebnisse des Langzeit-Follow-up .....	62
3.4.3.3	Kaplan-Meier-Kurven .....	64

---

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>68</b>
4.1	Zielsetzung der Arbeit .....	68
4.2	Revaskularisationsverfahren bei akuten arteriellen Verschlüssen der unteren Extremität .....	70
4.2.1	Radiologisch interventionelle vs. offen chirurgische Verfahren .....	70
4.2.2	Radiologisch interventionelle Revaskularisierungsmöglichkeiten .....	71
4.2.3	Lokale intraarterielle Lysetherapie in peripheren Arterien der unteren Extremität .....	72
4.3	Thrombolysemedikamente .....	73
4.4	Mechanismus und Prophylaxe der Rethrombosierung – Heparin und Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren .....	75
4.5	Aktuelle Routineuntersuchungen in der Gefäßdiagnostik .....	78
4.6	Bewertung der eigenen Ergebnisse .....	80
4.6.1	Statistische Vereinigung der beiden Urokinase-Gruppen .....	80
4.6.2	Initiale Lysetherapie der beiden Behandlungsgruppen Urokinase+Abciximab vs. Reteplase+Abciximab .....	81
4.6.2.1	Verschlusscharakteristik und Verschlusslokalisation .....	81
4.6.2.2	Ergebnisse der Thrombolysetherapie .....	82
4.6.2.3	Komplikationen der initialen Lysetherapie .....	84
4.6.3	Follow-up .....	87
4.7	Schlussfolgerungen .....	91
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>93</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>97</b>
<b>7</b>	<b>Danksagungen .....</b>	<b>111</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>113</b>



## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ABI</b>	Ankle- <b>br</b> achial arterial pressure <b>index</b>
<b>ACT</b>	Activating clotting <b>time</b>
<b>AFC</b>	Arteria <b>femoralis communis</b>
<b>AIC</b>	Arteria <b>iliaca communis</b>
<b>APART</b>	Antibodies of <b>Platelet Receptors and Reteplase</b> for <b>Thrombolysis</b> in Peripheral Arteries
<b>AVK</b>	arterielle <b>V</b> erschluss <b>k</b> rkrankheit
<b>BMI</b>	<b>B</b> ody- <b>m</b> ass- <b>i</b> ndex
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CW</b>	Continuous- <b>W</b> ave
<b>D</b>	<b>D</b> igitus
<b>DSA</b>	<b>d</b> igitale Subtraktions <b>a</b> ngiographie
<b>FKDS</b>	farbkodierte <b>D</b> uplex- <b>S</b> onographie
<b>GP</b>	<b>G</b> lycoprotein
<b>HWZ</b>	<b>H</b> albwertszeit
<b>INR</b>	<b>I</b> nternational <b>n</b> ormalized <b>r</b> atio
<b>IU</b>	<b>I</b> nternational <b>U</b> nit
<b>MR</b>	<b>M</b> agnetresonanz
<b>PROMPT</b>	<b>Platelet Receptor Antibodies in Order to Manage Peripheral</b> <b>Artery Thrombosis</b>
<b>PTA</b>	perkutane transluminale <b>A</b> ngioplastie
<b>PTT</b>	partielle <b>T</b> hromboplastinzeit
<b>R+A</b>	<b>R</b> eteplase+ <b>A</b> bciximab
<b>r-PA</b>	recombinant <b>P</b> lasminogen <b>A</b> ctivator
<b>rt-PA</b>	recombinant tissue <b>P</b> lasminogen <b>A</b> ctivator
<b>U+A</b>	<b>U</b> rokinase+ <b>A</b> bciximab
<b>UK</b>	<b>U</b> rokinase
<b>WHO</b>	<b>W</b> orld <b>H</b> ealth <b>O</b> rganisation



# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Ursache, Risikofaktoren und Entstehung arterieller Verschlüsse sowie deren klinische Einteilung

Die chronisch arteriellen Verschlusskrankheiten gehören nach wie vor zu den häufigsten Krankheiten unserer modernen Industriegesellschaft. Laut den Zahlen, die das Statistische Bundesamt ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)) für das Jahr 2003 veröffentlichte, sind kardiovaskuläre Erkrankungen mit 396.622 aller 853.946 Todesfälle (46%) weiterhin die häufigste Todesursache, fast doppelt so häufig wie alle Neubildungen (25%) zusammen.

In ihrer überwiegenden Mehrzahl sind arterielle Verschlusskrankheiten durch Arteriosklerose bzw. im Sinne der Terminologie von *Marchand* (44) durch Atherosklerose bedingt. Die stattfindenden Veränderungen führen zu einer Verhärtung, die auch als Atherom (athare, griechisch = Grütze) bezeichnet wird. *Celsius* kreierte das Wort Atheroma vor über 2000 Jahren (17). In Deutschland werden die Begriffe Arteriosklerose und Atherosklerose nahezu synonym verwendet.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definierte 1958 die Entstehung von Atherosklerose in einer Stadiennomenklatur, die ausschließlich auf makroskopischen Kriterien basiert. Sie stellte hierbei die mit der Atherosklerose verbundene pathologische Gefäßwandverfettung in den Vordergrund (89):

Als erstes Stadium definierte sie den „*fatty streak or spot*“, als oberflächliche gelbe oder graue, sudanophile Intimaläsion. Im deutschen Sprachgebrauch wird er als „streifige Intimaverfettung“ bezeichnet. Der Bildung eines kompletten Atheroms geht also eine gewissermaßen präatheromatöse, zunächst extrazelluläre Lipidablagerung in der Intima und inneren Mediaschicht voraus (Schaumzellansammlung).

Das folgende Stadium wird als „*fibrous plaque*“ - eine umschriebene, erhabene, graue oder perlweise Verfestigung - bezeichnet.

Die nächste Stufe, „*Atheroma*“, bezeichnet als voll entwickelte Läsion eine, atherosklerotische Plaque mit überwiegend fettiger Erweichung.

„*Complicated lesions*“ schließen dann als letztes Stadium zusätzliche Veränderungen, wie fokales Hämatom, Thrombose, Ulzeration und Verkalkung mit ein.

Bei Atherosklerose handelt es sich also somit nicht um ein plötzliches Geschehen, sondern offensichtlich um einen kontinuierlichen Prozess, da man bereits bei jungen Menschen atherosklerotische Veränderungen in den mittelgroßen und großen Arterien finden kann (81).

Auch sind für das Fortschreiten der Atherosklerose verschiedene Risikofaktoren bekannt. Das Ausmaß dieser Schädigungen durch die Risikofaktoren wurde in verschiedenen großen Studien bereits korreliert (48, 67). Sie wurden unterteilt in Faktoren der Klasse I, bei denen es eine große Korrelation gab, in Faktoren der Klasse II mit geringerer Korrelation und in unbeeinflussbare Risikofaktoren (10, 78).

Zu den gesicherten Klasse-I-Faktoren zählen aktiver wie passiver Nikotinkonsum, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Störungen des Homocysteinstoffwechsels.

Klasse-II-Faktoren sind beispielsweise Adipositas, Bewegungsmangel und Stress. Unbeeinflussbare Risikofaktoren stellen Lebensalter, Geschlecht und genetische Faktoren dar.

Je mehr Risikofaktoren vorliegen, desto wahrscheinlicher ist es, dass der davon betroffene Patient an einer arteriellen Verschlusskrankheit erkrankt (76).

Die fortschreitende Atherosklerose muss nicht in jedem Gefäß und innerhalb eines Gefäßes nicht an jeder Stelle gleich ausgeprägt sein. Oft sind es bestimmte Prädilektionsstellen (18), wie z.B. Gefäßaufzweigungen, Stellen, an welchen veränderte Strömungsverhältnisse herrschen. Schreitet die Atherosklerose an einer Stelle voran, ist sie unter Ruhebedingungen ab einer Stenosierung von 70 - 80% hämodynamisch wirksam. Das bedeutet, dass es zu einem Druckgradienten zwischen der prä- und poststenotischen Strecke kommt, der dazu führt, dass sich auch in den Versorgungsarterien ein Druckgradient bildet, der den Flussscheitel der kommunizierenden Peripherie zunehmend nach distal verschiebt, bis die distale Versorgungsarterie retrograd durchströmt wird. Damit wird sie zu einem Kollateralgefäß, dessen Funktion umso besser wird, je langsamer dieser Kollateralentwicklungsprozess abläuft (2) und je mehr sie – beispielsweise durch

---

Lauftraining – gefördert wird (15, 68). Kann die Gesamtheit der Kollateralen die Funktion des Hauptgefäßes übernehmen, ist es möglich, dass der Patient trotz dessen Verschlusses beschwerdefrei bleibt. Die Unterscheidung zwischen chronischen und akuten Arterienverschlüssen ist durch den langsameren Verlauf charakterisiert, so dass sich beim chronischen Verschluss ein ungleich leistungsfähigeres Kollateralsystem ausbilden kann. Der chronische arterielle Verschluss ist Grundlage der arteriellen Verschlusskrankheit. Die arterielle Verschlusskrankheit (AVK) ist ein klinischer Begriff und wird, wie der akute arterielle Verschluss, nach typischer Symptomatik durch verschiedene Klassifikationen, je nach Lokalisation, eingeteilt.

Im Gegensatz zum chronischen Verschlussgeschehen, führt der akute Arterienverschluss bei erhaltener Gefäßkontinuität durch plötzliche Verlegung des Gefäßlumens zu einer Durchblutungsminderung der nachfolgenden Strombahn. Es kann sich um eine partielle oder vollständige Verlegung des Gefäßlumens handeln. Des Weiteren besteht die Möglichkeit eines ein- oder mehrzeitigen Ereignisses. In der Mehrzahl der Fälle liegen dem Verschluss endogene Vorgänge wie Thrombembolien oder lokale Thrombosen zugrunde. Wesentlich seltener führen exogene Ursachen wie eine Gefäßkompression (Entrapment-Syndrom) zur Gefäßobliteration.

Die klinische Einteilung der akuten Extremitätenischämie an den unteren Extremitäten erfolgt beispielsweise nach Rutherford (74). Diese ist in der folgenden Tabelle 1 veranschaulicht.

Tabelle 1: Einteilung der akuten Extremitätenischämie nach Rutherford

Stadium	klinische Beschreibung	Prognose für die Extremität
<b>I</b>	keine Empfindungsstörungen	<b>nicht unmittelbar bedroht</b>
<b>IIa</b>	keine oder minimale Empfindungsstörungen (Zehen)	<b>geringfügig bedroht;</b> zu retten bei schneller Behandlung
<b>IIb</b>	Empfindungsstörungen > Zehen, evtl. Ruheschmerz; milde bis gemäßigte Muskelschwäche	<b>akut bedroht;</b> zu retten bei sofortiger Revaskularisierung
<b>III</b>	starke Empfindungsstörungen, evtl. betäubend; starke Muskelschwäche bis Rigor	<b>irreversible Schädigung;</b> Gewebeverlust oder/und dauerhafte Nervenschädigung

## 1.2 Klinische Manifestation und Behandlungsmöglichkeiten arterieller Verschlüsse

Überwiegende Beschwerden von Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit sind Schmerzen, die typischerweise nach Belastung auftreten. In den unteren Extremitäten ist dies die sogenannte Claudicatio intermittens, auch Schaufensterkrankheit genannt. Sie zwingt den Patienten nach immer kürzer werdenden Gehstrecken schmerzbedingt stehen zu bleiben. Seltener sind es uncharakteristische Missempfindungen, Kältegefühl oder gar trophische Störungen. Die rasche Verkürzung einer beschwerdefreien Gehstrecke, die vorher jahrelang gleichbleibend war, spricht für eine Verlegung wichtiger Kollateralen im Rahmen einer Verschlussaszesion. Beim akuten Arterienverschluss kann es sich, insbesondere ohne vorherige Schmerzanamnese, auch um eine arterielle Embolie handeln. Arterielle Embolien sind in den meisten Fällen kardialer Herkunft, seltener sind pathologisch veränderte Gefäße Emboliequellen. Am häufigsten manifestiert sich der akute Arterienverschluss in einem plötzlich auftretenden heftigen Schmerz. Das Gefäßsystem wird hier unvorbereitet, ohne vorher überbrückende Kollateralgefäße gebildet zu haben, okkludiert. Kommt es durch eine akute Thrombose zum Verschluss einer vorgeschädigten Arterie, können in der Regel

bereits vorbestehende Zeichen der Durchblutungsstörungen eruiert werden. Diese Thrombosen entstehen meist im Bereich von degenerativ veränderten Gefäßwandstrecken, die zu lokalen Veränderungen der Strömungsverhältnisse führen.

Bestätigt sich durch Anamnese, Inspektions- und Untersuchungsbefund die jeweilige Verdachtsdiagnose, kommen je nach Anamnesedauer, Ausmaß und Lokalisation der Gefäßstenose oder des kompletten Verschlusses unterschiedlichste Therapieformen zum Einsatz. Im Rahmen der Therapieplanung müssen akute Gefäßverschlüsse von chronischen Verschlüssen unterschieden werden. Weiterhin gibt es operative und nicht operative (konservative) Therapiemöglichkeiten. Eine Mittelstellung dieser beiden Behandlungsoptionen nehmen lumeneröffnende angioplastische Verfahren einschließlich der lokalen Fibrinolyse ein.

Ein mögliches Verfahren in der Behandlung akuter Arterienverschlüsse stellt die Thrombembolktomie mit dem Fogarty-Katheter dar, wobei ein Ballonkatheter meist über die A. femoralis nach distal oder proximal geführt und mitsamt des Blutgerinnsels vorsichtig zurückgezogen wird. In den letzten Jahren hat die radiologisch interventionelle Wiedereröffnung akut verschlossener Gefäße zunehmend die Rolle als first line strategy übernommen. Die Vorteile der lokalen intraarteriellen Kathetherthrombolyse bestehen u.a. darin, dass auch Verschlüsse kleinerer Gefäße bis in den Unterschenkelbereich reperfundiert werden können. Des Weiteren ist es möglich, den Therapieerfolg direkt mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) zu kontrollieren. Demaskieren sich durch die Thrombolyse dem Verschluss zugrunde liegende Läsionen, besteht die Möglichkeit, diese unmittelbar durch adjuvate Therapien – wie die 1964 durch *Dotter und Judkins* (20, 42) eingeführte perkutane transluminale Angioplastie (PTA) – mit oder ohne Stentimplantation zu beseitigen. Nicht immer ist jedoch eine radiologisch interventionelle Revaskularisierung erfolgreich und es bestehen auch hier generelle Therapierisiken wie beispielsweise lysebedingte lokale und systemische Blutungen. Dieses Blutungsrisiko konnte in der Vergangenheit durch unterschiedliche Behandlungsmodifikationen zunehmend reduziert werden. So erlaubt die hohe Effektivität der lokalen endogenen Thrombolyse im Gegensatz zur systemischen niedrige Gesamtdosen an Thrombolytika (75), was eine höhere

Konzentration am Wirkungsort ermöglicht, bei gleichzeitig insgesamt reduziertem Blutungsrisiko.

Zur peripheren arteriellen kathetervermittelten Thrombolyse arterieller Gefäßverschlüsse stehen beispielsweise Präparate wie Urokinase (UK), Streptokinase (SK) und rekombinante Gewebsplasminogen-Aktivatoren wie Alteplase (rt-PA) und Reteplase (r-PA) zur Verfügung. Da Urokinase aufgrund herstellungsbedingter Verunreinigungen zwischen 1998 und 2002 durch die U.S. Food and Drug Administration vom amerikanischen Markt genommen wurde und so der klinischen Anwendung nicht mehr zur Verfügung stand, war es notwendig, alternative thrombolytische Medikamente auf Effektivität und Sicherheit zu untersuchen. Ein Medikament war beispielweise Reteplase.

Die folgende Tabelle (Tabelle 2) führt einige aktuelle Thrombolysemedikamente und deren Eigenschaften auf.

Tabelle 2: Beispiele für Plasminogen-Aktivatoren (30)

<u>Name</u>	<u>Beschreibung</u>	<u>Eigenschaften</u>
<b>Streptokinase (SK)</b> *Streptase <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bakterielles Enzym (Beta-hämolyisierende Streptokokken, Gruppe C)</li> <li>gereinigtes Protein</li> <li>Thrombolytikum der ersten Generation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>indirekter Plasminogen-Aktivator</li> <li>HWZ 16 bzw. 90 Min.</li> <li>Immunogen, anaphylaktische Reaktion und neutralisierende Antikörper möglich</li> <li>keine Fibrin-Affinität und keine Fibrin-Spezifität</li> </ul>
<b>Urokinase (UK)</b> *Abbokinase <sup>®</sup> *Actosolv <sup>®</sup> *Urokinase Torrex <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Humanes Enzym</li> <li>gereinigtes Protein aus Harn oder Zellkultur-Überständen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>direkter Plasminogen-Aktivator</li> <li>HWZ 15 Min.</li> <li>Keine Fibrin-Spezifität</li> </ul>
<b>Alteplase (rt-PA)</b> *Actilyse <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rekombinanter humaner Gewebe-Plasminogen-Aktivator</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>direkter Plasminogen-Aktivator</li> <li>HWZ 5 Min.</li> <li>hohe Fibrin-Affinität und -Spezifität</li> </ul>
<b>Retepase (r-PA)</b> *Rapilysin <sup>®</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>modifizierter rekombinanter humaner Gewebe-Plasminogen-Aktivator</li> <li>Deletion der Finger-, EGF- und Kringel 1-Domänen von tPA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>direkter Plasminogen-Aktivator</li> <li>HWZ 15 Min.</li> <li>geringere Fibrin-Affinität bei hoher Fibrin-Spezifität</li> </ul>

Im Rahmen der Koronarthrombolyse werden schon seit längerer Zeit sehr gut wirksame Thrombozytenaggregationshemmer wie Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten in Kombination mit Thrombolytika erfolgreich eingesetzt. Sie senken in Kombination mit Lysetherapeutika u.a. die Rethrombosierungsrate sowie ischämiebedingte Komplikationen. Ein Beispiel hierfür ist Abciximab (ReoPro®). Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren (GP-IIb/IIIa-Rezeptoren) sind Oberflächenglycoproteine auf Thrombozyten und spielen bei der Thrombozytenaggregation eine zentrale Rolle. Sie ermöglichen den Blutplättchen, sich an unphysiologischen Oberflächen anzuhaften, sich untereinander über Fibrinogenmoleküle zu vernetzen und so Thromben zu bilden. Bei der Fibrinolysetherapie besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Thrombolyse und Thrombosierung. Im Thrombus gebundenes Thrombin wird bei Voranschreiten der Thrombolyse exponiert und stimuliert wiederum die Thrombozytenaktivierung über den Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor und initialisiert die Gerinnungskaskade. Überschreitet die Thrombogenese die Thrombolyserate, führt dies zu einer Rethrombosierung. Abciximab bindet an und blockiert die Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren. Dieser Mechanismus unterbricht folglich den Kreislauf zwischen Thrombolyse und Rethrombosierung. Man erhofft sich davon auch im Bereich von akuten Arterienverschlüssen im Bereich der Extremitäten eine schnellere und erfolgreichere Thrombolysetherapie.

### 1.3 Fragestellung

In der vor der *APART-Studie* durchgeführten *PROMPT-Studie* konnte gezeigt werden, dass bei der Behandlung akuter Verschlüsse in Becken-Bein-Arterien die Kombinationstherapie mit dem Thrombolytikum Urokinase und der Gabe eines Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitors (Abciximab) sicher war und durch die Kombination die Effizienz der Therapie verbessert werden konnte.

Aufbauend auf den Ergebnissen der *PROMPT-Studie* war nun das Ziel der ebenfalls prospektiven, randomisiert durchgeführten *APART-Studie*, die Lysekombinationstherapie unter Verwendung des Standardthrombolytikums Urokinase mit Abciximab mit dem neueren Fibrinolytikum Reteplase in Kombination mit Abciximab auf Thrombolyseerfolg und Sicherheit zu vergleichen sowie Langzeitergebnisse über die beiden Kombinationstherapien zu erhalten. Reteplase – ein Fibrinolytikum der 3. Generation – wurde wegen seiner theoretischen Vorteile gegenüber Urokinase, wie beispielsweise einer hohen Fibrin-Spezifität, ausgewählt, um die Thrombolysetherapie möglicherweise noch schneller und sicherer zu gestalten.

Um die Daten der Urokinase+Abciximab-Gruppe der *PROMPT-Studie* mit einbeziehen zu können und so eine gemeinsame Datenanalyse zu ermöglichen, verwendete man in beiden Untersuchungen das gleiche Studiendesign.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 APART-Studie

#### 2.1.1 Patientenkollektiv

Die *APART-Studie* (Antibodies of Platelet Receptors and Retepase for Thrombolysis in Peripheral Arteries) wurde im Juni 2000 an der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung Radiologische Diagnostik begonnen. Bis Juli 2002, in einem Zeitraum von 2 Jahren, schloss man 70 Patienten in die Studie ein. Sie wurde als prospektive, randomisierte Phase-II-Studie durchgeführt.

Mittels zufällig erzeugter Computerliste wurden die 70 Patienten, im Verhältnis 5 zu 2, in zwei Therapiegruppen unterteilt. Die Patienten der ersten Gruppe erhielten als Studienmedikation Reteplase + Abciximab (50 Patienten), die Patienten der zweiten Gruppe (Kontrollgruppe) Urokinase + Abciximab (20 Patienten). Alle Patienten wurden genau über Behandlung, Therapierisiken, Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt und gaben dazu ihr schriftliches Einverständnis.

Das Patientenkollektiv der Studie setzt sich aus 27 weiblichen und 43 männlichen Patienten im Alter zwischen 23 und 88 Jahren zusammen.

#### 2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

##### **Einschlusskriterien der APART-Studie**

Es wurden nur Patienten im Alter zwischen 18 und 90 Jahren in die Studie aufgenommen. Als weiteres Einschlusskriterium durfte die akute Schmerzanamnese nicht länger als 6 Wochen zurück reichen. Innerhalb der Studie wurden Gefäßverschlüsse der Iliacal-, Femoral- und Poplitealarterien bis zum Truncus Tibiafibularis, sowie Okklusionen von transplantierten Gefäßen behandelt. Transplantierte Gefäße beinhalteten AFC–AFC–Querbyässe und Femoral-popliteale-Byässe.

## **Ausschlusskriterien der APART-Studie**

Von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen im gebärfähigen Alter, Patienten mit Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium B und C), Niereninsuffizienz (Serumkreatinin  $\geq$  2,5 mg/dl) oder Erkrankungen des Autoimmunsystems. Wurde in den letzten 2 Wochen bereits eine Thrombolyse durchgeführt oder nahmen die Patienten an einer anderen aktuellen klinischen Studie teil, war eine Teilnahme nicht möglich. Ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen wurden Patienten mit akuten, die Extremität bedrohenden Ischämien, Patienten mit zurückliegenden schweren Verletzungen oder akuten Blutungen innerhalb der letzten 2 Monate, zerebrovaskulären Erkrankungen innerhalb der letzten 2 Jahre, intrakraniellen Neoplasien, arteriovenösen Missbildungen, Aneurysmen, mit nicht oder nur schlecht eingestellter arterieller Hypertonie (systolisch  $>$  200 mmHg, diastolisch  $>$  100 mmHg), hypertensive oder diabetische Retinopathie, sowie Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter 100.000 pro  $\mu$ l.

### **2.1.3 Material und Durchführung der Lysetherapie**

#### **2.1.3.1 verwendete Materialien**

Zur Thrombolyse setzte man multiside slit catheter (Angiodynamics, Queensbury, NY, USA) ein. Über die Öffnungen der Lysekatheter ist es möglich, Medikamente direkt in den Thrombus abzugeben. Die Katheter wurden über flexible Kunststoffschleusen in das arterielle System eingebracht. Die Größe der verwendeten Schleusen lag zwischen 6 und 8 French. Die Thrombolytika applizierte man mittels automatischer Pulsed-Spray Infusionspumpe (Angiodynamics). Zur Blutstillung an den arteriellen Punktionsstellen wurden perkutane Closer in den Größen 6 bis 8 French eingesetzt (Perclose, Redwood City, Calif., USA). Die Überwachung der Vitalparameter der Patienten während der Behandlung erfolgte mittels EKG und Pulsoxymetrie.

Als Lysetherapeutika wurden Reteplase oder Urokinase verwendet. Zur unterstützenden Antikoagulation und Hemmung der Thrombozytenaggregation erhielten die Patienten Abciximab (ReoPro<sup>®</sup>), Heparin und Acetylsalicylsäure (Aspirin).

### 2.1.3.2 Lysetherapie

Jeder Lysetherapie ging am Tag zuvor oder am Lysetag selbst eine diagnostische DSA (Digitale Subtraktionsangiographie) voraus. Bei den Patienten beider Gruppen wurde bei gesicherter Indikation die Lysetherapie mittels multiside slit catheter durchgeführt. Der Lysekatheter wurde in Seldinger-Technik perkutan in das arterielle System eingebracht.

Zunächst wurde die A. femoralis auf der kontralateralen Seite des Verschluss-geschehens in Lokalanästhesie punktiert. Durch die liegende Punktionsnadel schob man einen röntgendichten und insbesondere an der Spitze flexiblen Metalldraht in das Gefäß vor. Anschließend entfernte man die Punktionsnadel. Über den liegenden Führungsdraht wurde mittels verschiedener Dilatatoren in aufsteigender Größe das Eintrittslumen aufgedehnt. Nun konnte eine flexible Kunststoffschleuse eingesetzt werden. Daraufhin brachte man den Führungskatheter ein und der Führungsdraht wurde zurückgezogen. Den Führungskatheter schloss man an eine Hahnenbank mit Saug- und Injektionsspritze an. Durch die Schleuse und den Führungskatheter wurde in Cross-over-Technik anschließend der Lysekatheter bis zum Verschlussgeschehen eingebracht und durch den kompletten Thrombus vorgeschoben. Direkt im Thrombus erfolgte nun die Applikation des Thrombolytikums durch eine Pulsed-Spray-Infusionspumpe. Welches der beiden Lysemedikamente verwendet wurde, war nur dem durchführenden Facharzt für Radiologische Diagnostik, nicht aber dem jeweiligen Patienten bekannt. Die Patienten wurden prospektiv randomisiert der Therapiegruppe zugeordnet.

Reteplase wurde den Patienten der ersten Gruppe zu Beginn der Lysetherapie als Bolus von 0,5 IU pro 10 cm Thrombuslänge verabreicht. Anschließend lief Reteplase als Pulsed-Spray-Infusion weiter. Über die ersten 2 Stunden mit 1 IU pro Stunde (0,4 ml/15 sec). Wenn nötig in den darauf folgenden 2 Stunden mit 0,5 IU pro Stunde (0,2 ml/15 sec).

Urokinase wurde den Patienten der Kontrollgruppe ebenfalls zu Beginn der Therapie als Bolus von 25.000 IU pro 10 cm Thrombuslänge appliziert. Auch hier lief Urokinase als Pulsed-Spray-Infusion weiter. Über die ersten 2 Stunden mit 4.000 IU pro Minute (0,4 ml/15 sec). Wenn nötig in den darauf folgenden 2 Stunden mit 2.000 IU pro Minute (0,2 ml/15 sec).

Abciximab erhielten alle 70 Patienten am Anfang der Lyse als Bolus von 0,25 mg pro kg Körpergewicht (KG). Anschließend infundierte man den Patienten 0,125 µg/kg KG pro Minute Abciximab als Infusion über 12 Stunden, maximal jedoch 10 µg Abciximab pro Minute.

Heparin wurde ebenfalls allen 70 Patienten verabreicht. Bei der Dosis orientierte man sich an dem gewichtsadaptierten low-dose-Schema der *EPILOG-Studie* (85). Mit einer ACT (activated clotting time) < 150 sec oder einer PTT (Partielle Thromboplastinzeit) < 50 sec vor Lysebeginn erhielten die Patienten 30 IU/kg KG als Bolus; maximal jedoch eine initiale Bolusdosis von 3.000 IU. Patienten mit einer ACT  $\geq$  150 sec oder einer PTT  $\geq$  50 sec bekamen initial kein Heparin verabreicht.

Nachdem vor der Lyse eine ACT  $\geq$  150 sec oder eine PTT  $\geq$  50 sec erreicht wurde, bekamen die Patienten während der Intervention wie folgt Heparin verabreicht:

Lag die ACT < 150 sec oder die PTT < 50 sec, bekamen die Probanden alle 30 Minuten zusätzlich 20 IU/kg KG Heparin, sowie weiteres Heparin bis eine ACT > 150 sec oder eine PTT > 50 sec erreicht war. Während der postinterventionellen Patientenüberwachung applizierte man als Infusion 7 IU/kg KG.

Alle 70 Patienten erhielten als zusätzliche Medikation 100 mg Aspirin p.o. pro Tag. Begonnen wurde mit der Aspirinapplikation 2 Stunden vor der Lyseintervention. Die Einnahme von Aspirin sollte von den Patienten in derselben Dosis mindestens 6 Monate weitergeführt werden.

Die Lysetherapie konnte nur bei Patienten begonnen werden, bei welchen der Thrombus mittels Katheter passierbar war. Reststenosen, die nach technisch erfolgreicher Thrombolyse noch angiographisch nachgewiesen werden konnten, wurden im Anschluss an die Lysebehandlung durch PTA (perkutane transluminale Angioplastie) mit oder ohne Stent-Applikation therapiert.

Falls sich unter der Lysetherapie nach 4 Stunden keine Befundänderung ergab, wurde die Behandlung abgebrochen und mit anderen Verfahren fortgefahren. Es war alternativ eine PTA mit oder ohne Stent-Applikation, in wenigen Fällen eine chirurgische Revaskularisierung indiziert.

Um Lyseerfolg, Misserfolg oder Komplikationen wie Gefäßperforationen frühzeitig beurteilen zu können, führte man bis zum Ende der Behandlung alle 30 Minuten Kontrollangiographien durch.

Am Ende der Behandlung wurde das Kathetersystem aus der A. femoralis entfernt. Es folgte eine Blutstillung mittels Kompression oder perkutanem Closer.

Die Abbildung (Abbildung 1) auf der folgenden Seite verdeutlicht noch einmal die Applikation der verschiedenen Medikamente zu den unterschiedlichen Zeitpunkten während der Lyseintervention in schematischer Darstellung.

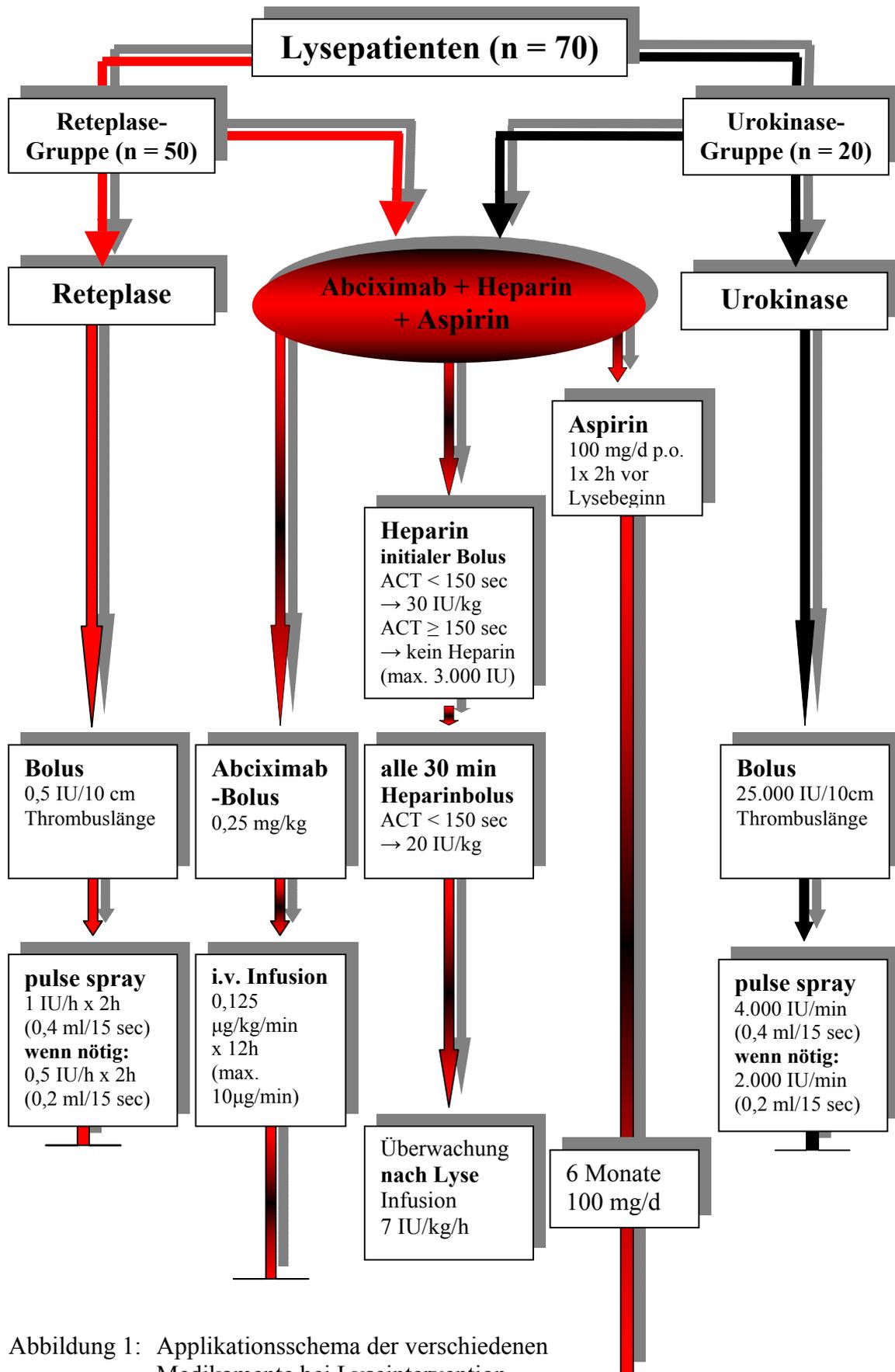


Abbildung 1: Applikationsschema der verschiedenen Medikamente bei Lyseintervention

### 2.1.3.3 Beurteilungen der Lysetherapie

Als Lyseerfolg wurde die Wiederherstellung des antegraden Blutflusses im zuvor obliterierten Gefäß bewertet. Beispielsweise bedeutet ein Lyseerfolg von 60% die Rekanalisierung des therapierten Gefäßes zu 60% des ursprünglichen Gefäßlumens. Als Referenzdiameter diente der Gefäßdurchmesser 3 cm proximal des Verschlusses. Bei einem originären Gefäß geht man von einem Gefäßlumen von 100% aus. Der Lyseerfolg wurde nach eventuell erfolgter adjuvanter Therapie bewertet. Dargestellt ist der Lyseerfolg zur vereinfachten Bewertung in drei Kategorien. Ein guter Lyseerfolg wurde mit einer Rekanalisation von  $\geq 90\%$ , ein mäßiger Lyseerfolg zwischen 51% und 89%, sowie ein unbefriedigender Lyseerfolg mit einer Rekanalisation  $\leq 50\%$  bewertet.

Bei der Lysetherapie traten bei einzelnen Patienten Komplikationen auf, die direkt mit der Lysetherapie oder mit der eventuell folgenden adjuvanten Therapie in Verbindung standen. Im Rahmen der Studie wurden Blutungskomplikationen und distale Embolisationen beobachtet und ausgewertet.

Blutungskomplikationen wurden eingeteilt in Major- und Minor-Blutungskomplikationen. Major-Blutungskomplikationen wurden auf Basis der Phase *I-TIMI-Studie* mit einem peri- und/oder postinterventionellen Hb-Abfall von  $\geq 5$  g/dl und/oder dem Auftreten von intrakraniellen Blutungen, lysebedingten Operationen und Tod definiert und so von Minor-Blutungskomplikationen unterschieden (70).

## 2.1.4 Langzeit-Follow-up

### 2.1.4.1 Anschreiben und Terminvergabe

Etwa 2 Jahre nach erfolgter Lysetherapie wurden 68 der ursprünglich 70 Studienpatienten der *APART-Studie* angeschrieben und zu einer Nachuntersuchung der im Rahmen der Studie behandelten Gefäße einbestellt. 2 Patienten waren bis zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up bereits verstorben. In den Briefen wurden die Patienten über Sinn und Zweck, den geplanten Zeitaufwand des Follow-up sowie über

die Art und Weise der Nachuntersuchung informiert. Im Rahmen des Langzeit-Follow-up sollte eine Gefäßuntersuchung mittels farbkodierter Duplex-Sonographie und eine Messung der Knöchelarterien- und Brachialisdrücke mittels Dopplersonde durchgeführt werden.

4 Wochen nach Versenden aller Briefe wurden die ersten 30 Patienten, weitere 2 Wochen später die restlichen 38 Patienten zur genauen Terminvereinbarung angerufen. Mit 43 (61,4%) der Patienten konnte ein Termin zur Nachuntersuchung vereinbart werden. 6 (8,6%) der Studienpatienten bekamen im Zeitraum der Nachuntersuchungen eine vergleichbare Untersuchung in der Radiologischen Diagnostik in Tübingen. Bei 10 (14,3%) der 70 Patienten wurde wegen Immobilität, sehr weitem Anfahrtsweg oder schwerer Krankheit eine Telefonanamnese durchgeführt. 2 (2,9%) Patienten waren primäre Therapieversager und wurden nicht zum Follow-up einbestellt. Bis zum Langzeit-Follow-up waren inzwischen 4 (5,7%) Patienten verstorben. 5 (7,1%) der Patienten konnten weder telefonisch noch postalisch erreicht werden und so nicht zur Nachuntersuchung einbestellt werden.

Als primäre Therapieversager wurden Patienten eingestuft, deren verschlossenes, originäres Gefäß bei initialer Lysetherapie nicht mehr revaskularisiert werden konnte.

## **2.1.4.2 Untersuchungen der Patienten**

### **2.1.4.2.1 Anamnesebogen**

Die Anamneseerhebung erfolgte anhand eines standardisiert erstellten Fragebogens. Aufgeteilt wurde der Anamnesebogen in 7 Bereiche. Erster Teil: allgemeine Patientendaten wie Vor- und Nachname, Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse und Telefonnummer. Zweiter Teil: allgemeine Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Nikotin, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas und spezifische familiäre Vorbelastung. Der dritte Teil des Anamnesebogens bestand aus verschiedenen Parametern, die vor und nach der Lyseintervention dokumentiert wurden. Viertes Teil: gefäßspezifische Verlaufsanamnese bezogen auf das gesamte arterielle Gefäßsystem wie Interventionen und Amputationen am Studien- sowie Nicht-Studienbein,

Erkrankungen der Herzkranzgefäße, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Schädigung der Nierenarterien. Fünfter Teil: physische Parameter wie Gewicht, Größe und BMI (Body-mass-index). Sechster Teil: Erfassung der kardiovaskulären Dauermedikation. Siebter Teil: Dokumentation der Messergebnisse wie Stenosegrad, Verschlusslänge und ABI.

#### **2.1.4.2.2 Periphere Dopplerdruckmessung und Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI)**

##### **Periphere Dopplerdruckmessung**

Die peripheren Dopplerdruckmessungen wurden mit einer unidirektionalen CW-Dopplersonde (handydop<sup>®</sup> GE Ultrasound Europe, Solingen, Germany) mittels 8-MHz Schallkopf durchgeführt. Begonnen wurde die Messung der systolischen Oberarmdrücke auf beiden Seiten nach Riva-Rocci. Anschließend wurden die Knöchelarteriendrücke am Studienbein dopplersonographisch bestimmt. Dabei platzierte man eine Blutdruckmanschette ca. 10 cm proximal des Knöchels. Dann wurden mit Hilfe der Dopplersonde die A. dorsalis pedis und retromalleolär die A. tibialis posterior aufgesucht und die Drücke in einem Winkel von ca. 60° gemessen. Hier war zu beachten, dass die Stiftsonde ohne Druck aufgesetzt wurde. Konnten nur pathologische oder keine Drücke bestimmt werden, musste anschließend die A. fibularis medial am Calcaneus aufgesucht werden.

### Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI)

Nach Messung der systolischen Drücke wurden die jeweils höchsten Werte am Knöchel mit den systolischen Drücken am Arm verglichen. Durch Dividieren der beiden Werte konnte der Knöchel-Arm-Index bestimmt werden. Die Beurteilung der Indices erfolgt in 4 Stadien (32):

ABI	Interpretation
> 1,2	V.a. Mediasklerose – durch Sklerose erschwerte Kompressibilität der Gefäße
≥ 0,97	<b>NORMWERT</b>
0,7–0,97	Gefäßstenose bzw. gut kollateralisierte Gefäßverschlüsse , V.a. pAVK
< 0,69	V.a. unzureichend kollateralisierte Verschlüsse und Mehretagenverschlüsse

#### 2.1.4.2.3 Duplex-Sonographische Untersuchung

Die farbkodierte Duplex-Sonographische Untersuchung wurde an einem handelsüblichen Ultraschallgerät durchgeführt (Sonoline Elegra, Siemens, Germany).

Zur Untersuchung wurde je nach Gefäß und Schallbedingungen wahlweise ein 3,5-MHz, 5-MHz oder 7,5-MHz Schallkopf verwendet. Der 3,5-MHz Schallkopf kam zur Beurteilung der Beckengefäße, der 5-MHz bzw. 7,5-MHz Schallkopf zur Untersuchung der Femoral- und Popitealgefäße zum Einsatz.

Untersucht wurde bei jedem Patienten die gesamte Becken-Bein-Passage, mit der Arteria iliaca communis (AIC) beginnend bis zur Unterschenkeltrifurkation. Im Farb-Doppler-Modus wurde das gesamte Gefäß erst im Quer-, anschließend im Längsschnitt untersucht. Die im Rahmen der Studie behandelten Gefäßabschnitte wurde zusätzlich mittels schwarz-weißem B-Bild und Power Doppler (Angio Mode) beurteilt. Bei Stenoseverdacht wurden zur Quantifizierung der Engstelle bzw. des Verschlusses additiv Geschwindigkeitsmessungen vor, innerhalb und nach der vermuteten Gefäßstenosierung durchgeführt.

## Ersatzweise durchgeführte Untersuchungsmethoden

Patienten, die vor der eigentlichen Nachuntersuchung im Rahmen des Langzeit-Follow-up, mit Restenose- bzw. Reverschlussverdacht untersucht werden mussten, wurden alternativ oder meist zusätzlich zur farbkodierten Duplex-Sonographie untersucht. Zum Einsatz kamen hier die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA), die Computertomographische sowie die Kernspintomographische Angiographie.

### 2.1.4.3 Die Auswertung der Untersuchungen

Bei der Duplex-Sonographischen Untersuchung wurde im Querschnittsbild eine planimetrische Bestimmung des Restlumens und des originären Gefäßlumens bestimmt. Bestätigt wurde der Verdacht einer Stenose oder eines Verschlusses durch Messung der Flussveränderungen im Stenosebereich. Anhand der prästenotischen und intrastenotischen Maximalgeschwindigkeit wurde - mittels Nomogramm zur einfachen Stenosegradklassifikation - der Stenosegrad festgelegt (69).

Eingeteilt wurden die Stenosierungen in 5 Stufen:

<b>1. Stufe</b>	<b>&lt; 30%</b>	<b>keine messbare Stenose</b>
<b>2. Stufe</b>	<b>30 – 49%</b>	
<b>3. Stufe</b>	<b>50 – 79%</b>	
<b>4. Stufe</b>	<b>80 – 90%</b>	<b>hochgradige Stenosierung</b>
<b>5. Stufe</b>	<b>100%</b>	<b>Gefäßverschluss</b>

Die klinische Beurteilung des revaskularisierten Gefäßes erfolgte anhand der Klassifizierung nach Rutherford für akute Extremitätenischämien (74). So konnten die aktuellen klinischen Veränderungen anhand der Rutherford-Stadien mit denen, die vor und kurz nach der Lysetherapie erhoben wurden, im Verlauf zueinander verglichen werden. Anhand des gemessenen Knöchel-Arm-Idexes konnte die Restblutversorgung des jeweiligen Studienbeines beurteilt werden.

## 2.2 PROMPT-Studie

Die *PROMPT-Studie* (Platelet Receptor Antibodies in Orders to Manage Peripheral Artery Thrombosis) wurde im Juni 1998 an der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung Radiologische Diagnostik begonnen. Bis Oktober 1999 schloss man 70 Patienten in die Studie ein. Sie wurde als prospektive, randomisierte Phase-II-Studie durchgeführt. Das Studienprotokoll mit Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Randomisierung der 70 Patienten sind bis auf die Studienmedikation der Kontrollgruppe identisch dem Protokoll der *APART-Studie* (s.o.). Die Patienten wurden auch hier mittels Randomisierungsliste 2 unterschiedlichen Behandlungsgruppen, im Verhältnis 5 zu 2, zugeteilt. Die Patienten der ersten Behandlungsgruppe erhielten als Studienmedikation Urokinase + Abciximab (50 Patienten), die der zweiten Gruppe (Kontrollgruppe) Urokinase + Placebopräparat in Form von 0,9% NaCl-Lösung (20 Patienten). Alle Patienten wurden genau über die Behandlung, Therapierisiken, Sinn und Zweck der Studie aufgeklärt und gaben dazu ihr schriftliches Einverständnis.

Das Patientenkollektiv der Studie setzt sich aus 31 weiblichen und 39 männlichen Patienten im Alter zwischen 28 und 86 Jahren zusammen.

Das erste Follow-up erfolgte für beide Behandlungsgruppen nach durchschnittlich 7 Monaten (3 bis 14 Monate). Die Patienten wurden mittels Duplex-Sonographie nachuntersucht. Zusätzlich wurden die ABI's gemessen.

Das Langzeit-Follow-up erfolgte nach durchschnittlich 50 Monaten (42 bis 61 Monate). Die Nachuntersuchungen erfolgten nach dem Schema der *APART-Studie*. Bei den Untersuchungen wurden die bei der initialen Lysetherapie behandelten Gefäße auf Restenosen oder Reverschluss untersucht sowie der klinische Status erhoben.

### 2.3 Statistische Auswertung

Zunächst erfolgte für die statistische Auswertung die Archivierung der erhobenen Daten in Microsoft Excel Tabellen.

Die statistischen Zusammenhänge wurden gemeinsam mit Herrn Professor Dr. K. Dietz vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen erstellt.

Für die statistischen Analysen wurde das Statistik-Software-Paket JMP (Version 5.1, SAS Institute, Cary, NC, USA; [www.jmp.com](http://www.jmp.com)) benutzt.

Um eine größere Datenmenge und somit eine größere statistische Aussagekraft zu erreichen, wurden für einige Auswertungen die 50 Patienten der Urokinase+Abciximab-Gruppe aus der *PROMPT-Studie* mit den 20 Patienten der Urokinase+Abciximab-Gruppe aus der *APART-Studie* zu einer gemeinsamen Urokinase+Abciximab-Behandlungsgruppe zusammengefasst. Vorher wurden beide Gruppen auf ihre Gleichheit getestet.

Die Behandlungsgruppen wurden hinsichtlich der dichotomen Variablen mittels Fishers exaktem Test verglichen und die ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Für den Vergleich der Verschlusslängen unter den Gruppen verwendete man nach logarithmischer Transformation einen t-Test für 2 Stichproben, da der Bartlett-Test für den Vergleich der Varianzen hochsignifikant für die nichttransformierten Daten war. Alter und Anamnesedauer wurden ebenfalls mittels t-Test für 2 Stichproben verglichen. Alle statistische Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Als statistisch signifikant betrachtete man p-Werte  $< 0,05$ .

## 3 Ergebnisse

Zuerst werden die Ergebnisse beider Studien getrennt voneinander aufgeführt, beginnend mit der *APART-Studie*, anschließend die *PROMPT-Studie*. Im Rahmen der *PROMPT-Studie* kommen lediglich die Ergebnisse der Urokinase+Abciximab-Gruppe zur Darstellung, da nur diese zum Vergleich mit der *APART-Studie* statistisch verwendet werden können. Im Anschluss sind die 2 gebildeten Behandlungsgruppen Reteplase+Abciximab und Urokinase+Abciximab dargestellt.

### 3.1 APART-Studie

#### 3.1.1 Initiale Lysotherapie

##### 3.1.1.1 Baselinecharakteristik

Die 70 *APART*-Studienpatienten (davon 43 männlich und 27 weiblich) waren zwischen 23 und 88 Jahre alt. Der Altersmedian lag bei 66,5 Jahren. Die beiden Gruppen einzeln betrachtet teilten sich wie folgt auf:

Reteplase+Abciximab – Gruppe: 32 männliche (64%), 18 weibliche (36%) Patienten, der Altersmedian lag bei 67 Jahren (23 bis 88 Jahre).

Urokinase+Abciximab – Gruppe: 11 männliche (55%), 9 weibliche (45%) Patienten, der Altersmedian lag bei 65 (38 bis 88 Jahre).

In der Reteplase+Abciximab-Gruppe hatten 22 Patienten (44%) Nikotinabusus, 9 Patienten (18%) Diabetes mellitus, 22 Patienten (44%) arterielle Hypertonie, 9 Patienten (18%) Hyperlipidämie und 2 (4%) ein Entrapment-Syndrom an Atherosklerose-Risikofaktoren. Die Risikofaktoren in der Urokinase+Abciximab-Gruppe waren: 7 Patienten (35%) Nikotinabusus, 1 Patient (5%) Diabetes mellitus, 10 Patienten (50%) arterielle Hypertonie und 3 Patienten (15%) Hyperlipidämie.

### 3.1.1.2 Verschlusscharakteristik und Verschlusslokalisationen

In der Reteplase+Abciximab-Gruppe lag die mediane Anamnesedauer bei 21 (1-60) Tagen, in der Urokinase+Abciximab-Gruppe bei 21 (2-60) Tagen.

Das klinische Beschwerdebild der einzelnen Patienten bewegte sich in der Reteplase+Abciximab-Gruppe zu 100% innerhalb des Rutherford-Stadiums IIb.

In der Urokinase+Abciximab-Gruppe verteilte sich das klinische Beschwerdebild innerhalb der Rutherford-Stadien IIa und IIb. Die genaue Aufteilung hiervon ergab 1 Patient (5%) mit Rutherford IIa und 19 Patienten (95%) mit Rutherford IIb.

Bei 3 der Patienten der Reteplase+Abciximab-Gruppe lokalisierte sich der zu behandelnde Verschluss auf die Iliacalgefäße (6%), 25 Patienten hatten ihren Verschluss im Bereich der Femoralgefäße (50%), 13 Patienten im Bereich der Poplitealgefäße (26%) sowie 9 Patienten hatten eine Okklusion eines transplantierten Gefäßes (Bypassgefäß) (18%).

In der Urokinase+Abciximab-Gruppe verteilten sich die Verschlusslokalisationen folgendermaßen: 3 Patienten mit Verschluss der Iliacalgefäße (15%), 5 Patienten der Femoralgefäße (25%), 10 Patienten der Poplitealgefäße (50%) und 2 Patienten der transplantierten Bypassgefäße (10%).

Die mediane Verschlusslänge betrug in der Reteplase-Abciximab-Gruppe 10 (2-40) cm und in der Urokinase+Abciximab-Gruppe 11,5 (5-30) cm.

### 3.1.1.3 Lyseintervention und Lyseergebnisse

Sowohl in der Reteplase+Abciximab- als auch in der Urokinase+Abciximab-Gruppe wurde größtenteils die initiale Lysetherapie mit verschiedenen adjuvanten Therapien kombiniert.

So erhielten in der Reteplase+Abciximab-Gruppe 43 der 50 Patienten (86%) adjuvante Therapien, davon 28 Patienten eine PTA (65%), 8 Patienten PTA + Stentimplantation (19%), 1 Patient eine Thrombaspiration (2%) und PTA kombiniert mit Thrombaspiration 6 Patienten (14%). 7 der 50 Patienten (14%) erhielten ausschließlich eine Lysetherapie.

In der Urokinase+Abciximab-Gruppe wurde bei 17 Patienten (85%) eine adjuvante Therapie durchgeführt. Bei 3 Patienten (15%) konnte allein mittels Lyse therapiert werden. Die Aufteilung war hier wie folgt:

11 Patienten (65%) PTA, 2 Patienten (12%) PTA + Stentimplantation und 4 Patienten PTA + Thrombaspiration (23%).

Die Anzahl der Patienten, bei welchen das zu behandelnde Gefäß trotz adjuvanter Therapien nicht rekanalisiert werden konnte, sogenannte primäre Therapieversager, lag in der Reteplase+Abciximab-Gruppe bei 4 Patienten (8%) und in der Urokinase+Abciximab-Gruppe bei 2 Patienten (10%). Alle 4 primäre Therapieversager der Reteplase+Abciximab-Gruppe hatten den initialen Verschluss im Bereich der Femoralarterien. In der Urokinase+Abciximab-Gruppe verteilten sich die primären Therapieversager jeweils auf eine Poplitealarterie und ein Bypassgefäß.

Somit konnte man in der Reteplase+Abciximab-Gruppe bei 34 Patienten (68%) einen guten Lyseerfolg, bei 9 Patienten (18%) einen moderaten und bei 7 Patienten (14%) einen unbefriedigenden Lyseerfolg erreichen.

In der Urokinase+Abciximab-Gruppe erzielte man bei 14 Patienten (70%) einen guten Lyseerfolg, bei 4 Patienten (20%) einen moderaten und bei 2 Patienten (10%) einen unbefriedigenden Lyseerfolg.

### 3.1.1.4 Lysekomplikationen

Weder in der Reteplase+Abciximab- noch in der Urokinase+Abciximab-Gruppe traten intrakranielle Blutungen oder Infektionen auf, die auf die Lyseintervention zurückzuführen wären.

1 Patient der Reteplase+Abciximab-Gruppe erlitt während der Lyseintervention einen akuten Myokardinfarkt mit Linksherzdekompensation und Lungenödem. Der Patient musste intubiert und beatmet auf die internistische Intensivstation verlegt werden. 14 Tage später verstarb der Patient.

Major-Blutungskomplikationen traten in der Reteplase+Abciximab-Gruppe bei 5 Patienten (10%) auf. Davon hatten 3 Patienten retroperitoneale Blutungen (6%) und 2 Patienten Majorblutungen in der Leistenregion (4%). In der Urokinase+Abciximab-Gruppe entwickelte kein Patient eine Major-Blutungskomplikation.

Von diesen 5 Patienten wurden 2 Patienten Erythrozytenkonzentrate transfundiert. 2 weitere Patienten der Reteplase+Abciximab-Gruppe mit Minorblutungen mussten ebenfalls auftransfundiert werden. Somit benötigten in der Reteplase+Abciximab-Gruppe insgesamt 4 Patienten (8%) Blutkonserven. In der Urokinase+Abciximab war es kein Patient.

Bei keinem Patient der *APART-Studie* war man gezwungen, infolge der Lysetherapie chirurgisch zu intervenieren. Lediglich bei 1 Patient der Reteplase+Abciximab-Gruppe musste die retroperitoneale Majorblutung mittels Drainage entlastet werden.

Thrombolyse bedingte Minor-Komplikationen traten insgesamt in der Reteplase+Abciximab-Gruppe bei 24 von 50 Patienten (48%) und in der Urokinase+Abciximab-Gruppe bei 3 von 20 Patienten (15%) auf. In der Reteplase+Abciximab-Gruppe verteilten sich die Minorkomplikationen wie folgt:

11 Patienten (22%) mit distalen Embolien, 11 Patienten (22%) mit Leistenhämatomen, 3 Patienten (6%) mit Schleimhautblutungen, 4 Patienten (8%) mit retroperitonealen Blutungen und 1 Patient (2%) mit Makrohämaturie. Davon hatten 5 Patienten (10%) mehr als 1 Minorkomplikation.

In der Urokinase+Abciximab-Gruppe hatten 3 Patienten (15%) distale Embolien.

Auf den folgenden Seiten sind alle Daten, die für die initiale Lyseintervention der *APART-Studie* aufgeführt wurden, in tabellarischer Form (Tabelle 3) zusammengefasst.

Tabelle 3: Parameter der initialen Lysetherapie der *APART-Studie*

<u>Parameter</u>	<u>Retepase+Abciximab- Gruppe (n = 50)</u>	<u>Urokinase+Abciximab- Gruppe (n = 20)</u>
<b><u>Baselinecharakteristik</u></b>		
Alter (Jahre)†	67 (23 – 88)	65 (38 – 88)
Geschlecht (M / W)	32 / 18 (64%/ 36%)	11 / 9 (55%/ 45%)
<b>Risikofaktoren</b>		
Nikotinabusus	22 (44%)	7 (35%)
Diabetes mellitus	9 (18%)	1 (5%)
arterielle Hypertonie	22 (44%)	10 (50%)
Hyperlipidämie	9 (18%)	3 (15%)
Entrapment-Syndrom	2 (4%)	0
<b><u>Verschlusscharakteristik</u></b>		
Anamnesedauer (Tage)†	21 (1-60)	21 (2-60)
<b>Rutherfordstadien</b>		
I	0	0
IIa	0	1 (5%)
IIb	50 (100%)	19 (95%)
III	0	0
<b>Art des Verschlussgefäßes</b>		
native Arterien	41 (82%)	18 (90%)
Bypassgefäße	9 (18%)	2 (10%)

<u>Parameter</u>	<u>Reteplase+Abciximab- Gruppe (n = 50)</u>	<u>Urokinase+Abciximab- Gruppe (n = 20)</u>
<b><u>Verschlusslokalisation</u></b>		
Iliacalgefäße	3 (6%)	3 (15%)
Femoralgefäße	25 (50%)	5 (25%)
Poplitealgefäße	13 (26%)	10 (50%)
Bypassgefäße	9 (18%)	2 (10%)
Verschlusslänge (cm)†	10 (2-40)	11,5 (5-30)
<b><u>Lyseintervention</u></b>		
<b>alleinige Lysetherapie</b>	7 (14%)	3 (15%)
<b>Lyse + adjuvante Therapie</b>	43 (86%)	17 (85%)
PTA	28 (65%)	11 (65%)
PTA + Stent	8 (19%)	2 (12%)
Thrombaspiration	1 (2%)	0
PTA + Thrombaspiration	6 (14%)	4 (23%)
<b><u>Lyseergebnisse</u></b>		
<b>Revaskularisierung</b>		
gut ( $\geq 90\%$ )	34 (68%)	14 (70%)
mäßig (51 – 89%)	9 (18%)	4 (20%)
unbefriedigend ( $\leq 50\%$ )	7 (14%)	2 (10%)
<b>primäre Therapieversager</b>	4 (8%)	2 (10%)
<b>Verschlusslokalisation</b>		
Iliacalgefäße	0	0
Femoralgefäße	4	0
Poplitealgefäße	0	1
Bypassgefäße	0	1

<u>Parameter</u>	<u>Reteplase+Abciximab- Gruppe (n = 50)</u>	<u>Urokinase+Abciximab- Gruppe (n = 20)</u>
<b><u>Lysekomplikationen</u></b>		
<b>Major-Komplikationen*</b>	5 (10%)	0
retroperitoneale Blutung	3 (6%)	0
Leistenhämatom	2 (4%)	0
Bauchwandhämatom	0	0
intrakranielle Blutung	0	0
<b>Minor-Komplikationen**</b>	24 (48%)	3 (15%)
retroperitoneale Blutung	4 (8%)	0
Leistenhämatom	11 (22%)	0
Schleimhautblutung	3 (6%)	0
distale Embolie	11 (22%)	3 (15%)
Makrohämaturie	1 (2%)	0
Bluttransfusionen	4 (8%)	0
Chirurgische Intervention	0	0

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

† angegeben ist Median und Spannweite

\* Major-Blutungskomplikationen bei Hb-Abfall  $\geq 5$  g/dl peri- oder postinterventionell. Von 5 Patienten mit Major-Blutungskomplikationen erhielten 2 Patienten Bluttransfusionen.

\*\* In der Reteplase-Abciximab-Gruppe hatten 5 Patienten (10%) mehr als eine Minor-Komplikation.

### **3.1.2 Langzeit-Follow-up**

#### **3.1.2.1 Datenerhebung**

Das Langzeit-Follow-up der *APART-Studie* erfolgte nach durchschnittlich  $750 \pm 208$  Tagen. Dabei wurde bei 41 Patienten (59%) die Nachuntersuchung mittels farbcodierter Duplex-Sonographie, bei 6 Patienten (9%) mittels digitaler Subtraktionsangiographie, bei 1 Patienten (1%) mittels CT-Angiographie und ebenfalls bei 1 Patienten (1%) mittels Kernspinalangiographie durchgeführt.

Bei 10 Patienten (14%) wurde der Gefäßstatus mittels Telefonanamnese erhoben. Zwei Patienten (3%) wurden nicht im Rahmen des Langzeit-Follow-up untersucht, da sie primäre Therapieversager waren.

Im Zeitraum zwischen initialer Lysetherapie und Langzeit-Follow-up verstarben insgesamt 4 Patienten (6%), davon die Hälfte an den Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen.

5 Patienten (7%) konnten nicht mehr eruiert werden, da diese unbekannt verzogen waren, davon 1 Patient aus der Reteplase+Abciximab-Gruppe und 4 Patienten aus der Urokinase+Abciximab-Gruppe. Somit konnten 49 Patienten der Reteplase+Abciximab-Gruppe und 16 Patienten der Urokinase+Abciximab-Gruppe zum Zeitpunkt des Follow-up hinsichtlich ihrer Langzeitergebnisse ausgewertet werden. Das entspricht einem Patientenpool von insgesamt 65 Patienten (93%).

#### **3.1.2.2 Ergebnisse des Langzeit-Follow-up**

22 Patienten von initial 46 Patienten (48%) der Reteplase+Abciximab-Gruppe hatten zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up eine Reokklusion des zu Studienbeginn erfolgreich lysierten Gefäßes. In der Urokinase+Abciximab-Gruppe waren es 6 von 18 Patienten (33%).

Die 22 reokkludierten Gefäße verteilen sich in der Reteplase+Abciximab-Gruppe folgendermaßen (in Klammer steht jeweils die Anzahl der initial erfolgreich lysierten Gefäße):

1 Reversschluss (33%) von ursprünglich 3 erfolgreich lysierten Gefäße im Bereich der Iliacalgefäße, 13 (62%) im Bereich der Femoralgefäße (initial 21), 4 (31%) der Poplitealgefäße (initial 13) und 4 (44%) Reverschlüsse im Bereich der transplantierten Bypassgefäße (initial 9).

In der Urokinase+Abciximab-Gruppe war keines der initial 3 erfolgreich lysierten Iliacalgefäße reokkludiert. 3 (60%) der 5 Femoralgefäße, 2 (22%) der Poplitealgefäße (initial 9) und 1 (100%) Reversschluss im Bereich eines transplantierten Bypassgefäßes (initial 1).

Amputationen gab es in der Reteplase+Abciximab-Gruppe insgesamt bei 2 Patienten (4%), davon bei 1 Patienten nach 7 Tagen eine Zehenamputation, was jedoch nicht mit einem Reversschluss des initial lysierten Gefäßes in Verbindung gebracht werden konnte. Bei 1 weiteren Patienten musste nach 3 Wochen eine Oberschenkelamputation durchgeführt werden.

In der Urokinase+Abciximab-Gruppe mussten keine Gliedmaßenamputationen durchgeführt werden.

Somit waren zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up 96% der Reteplase+Abciximab-Gruppe und 100% der Urokinase+Abciximab-Gruppe amputationsfrei.

Von den insgesamt 22 Patienten mit Reverschlüssen in der Reteplase+Abciximab-Gruppe unterzog man 15 Patienten (68%) erneut einer interventionellen Revaskularisierung, davon wurden 7 Patienten (47%) gefäßchirurgisch revaskularisiert und 8 Patienten (53%) erneut radiologisch interventionell therapiert. 7 Patienten (32%) behandelte man konservativ weiter.

1 Patient (5%) wurde kurz nach initialer Lysetherapie einer therapeutischen Myotomie des medialen Kopfes des M. gastrocnemius unterzogen. Hier lag dem Verschluss ein Entrapment-Syndrom zugrunde.

In der Urokinase+Abciximab-Gruppe wurden von den 6 Patienten mit Reverschlüssen 4 erneut interventionell therapiert (67%). Davon erhielt 1 Patient (25%) eine Bypasstransplantation und 3 (75%) wurden mittels transluminaler Angioplastie revaskularisiert. Die restlichen 2 der 6 Patienten (33%) wurden konservativ weiter behandelt.

Bis zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up mussten sich so in der Reteplase+Abciximab-Gruppe insgesamt 18 Patienten einer Intervention oder einer Amputation unterziehen. In der Urokinase+Abciximab-Gruppe waren es 4 Patienten.

Es waren in der Reteplase+Abciximab-Gruppe zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up noch 28 Patienten ohne interventionelle Revaskularisation und ohne Amputation am Leben. In der Urokinase+Abciximab-Gruppe waren es 12 Patienten.

Die Messung der Knöchel-Arm-Drücke wurde in der Reteplase+Abciximab-Gruppe bei 26 Patienten durchgeführt. 5 Patienten (19%) hatten einen ABI  $> 1,2$ ; 9 Patienten (35%) zwischen 0,97 und 1,2; 6 Patienten (23%) zwischen 0,7 und 0,96 sowie 6 Patienten (23%)  $\leq 0,69$ .

In der Urokinase+Abciximab-Gruppe wurde der ABI bei 9 Patienten gemessen. Davon lag der ABI bei 2 Patienten (22%)  $> 1,2$ ; bei 2 Patienten (22%) zwischen 0,97 und 1,2; ebenfalls bei 2 Patienten (22%) zwischen 0,7 und 0,96 sowie bei 3 Patienten (34%)  $\leq 0,69$ .

Neben der Untersuchung der initial behandelten Gefäße wurden anamnestisch die allgemeinen Atherosklerose-Risikofaktoren und die aktuelle antikoagulative Medikation erhoben.

In der Reteplase+Abciximab-Gruppe konnte die Anamnese der allgemeinen Atherosklerose-Risikofaktoren bei 38 Patienten erhoben werden. Davon 8 Patienten mit Diabetes mellitus (21%), wovon 3 Patienten mit Insulin behandelt wurden. 29 Patienten (76%) hatten eine positive Nikotinanamnese, wobei noch 12 der 29 Patienten (41%) zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up aktive Raucher waren. Des Weiteren 16 Patienten (42%) mit arterieller Hypertonie, 8 Patienten (21%) mit Hyperlipidämie und 6

Patienten (16%) mit Adipositas in ihrer Anamnese. 8 der 38 Patienten (21%) hatten eine positive Familienanamnese in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen.

In der Urokinase+Abciximab-Gruppe konnte die Anamnese der allgemeinen Atherosklerose-Risikofaktoren von insgesamt 16 Patienten erhoben werden. Diabetes mellitus hatten 3 Patienten (19%) in ihrer Vorgeschichte. Von ihnen wurde noch keiner mit Insulin behandelt. Eine positive Nikotinanamnese hatten 11 Patienten (69%). 3 der 11 Patienten (27%) waren zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up aktive Raucher. Eine arterielle Hypertonie war bei 10 Patienten (63%), eine Hyperlipidämie bei 12 Patienten (75%) und Adipositas bei 5 (31%) der 16 Patienten bekannt. 8 Patienten (50%) waren positiv in Bezug auf die Familienanamnese von kardiovaskulären Erkrankungen.

Zum Zeitpunkt des Follow-up wurden in der Reteplase+Abciximab-Gruppe 15 von 38 Patienten (40%) dauerhaft mit Aspirin behandelt. In der Urokinase+Abciximab-Gruppe waren es 9 Patienten (56%).

16 Patienten (42%) der Reteplase+Abciximab-Gruppe und 7 Patienten (44%) der Urokinase+Abciximab-Gruppe erhielten eine dauerhafte Antikoagulation mit Cumarinderivaten. Davon erhielt 1 Patient der Reteplase+Abciximab-Gruppe eine Kombinationstherapie mit Aspirin und Marcumar.

Additiv zu einem weiteren Antikoagulant (Aspirin oder Marcumar) nahmen 5 Patienten (13%) der Reteplase+Abciximab-Gruppe und 2 Patienten (13%) der Urokinase+Abciximab-Gruppe Clopidogrel ein. 1 Patient der Urokinase+Abciximab-Gruppe erhielt als zusätzlichen Koagulationshemmer Ticlopidine.

Auf den folgenden Seiten sind die erhobenen Daten des Langzeit-Follow-up in tabellarischer Form (Tabelle 4 – 6) zusammengefasst.

Tabelle 4: Langzeit-Follow-up der *APART-Studie*

<u>Parameter</u>	<u>Reteplase+Abciximab-Gruppe (n = 50)</u>		<u>Urokinase+Abciximab-Gruppe (n = 20)</u>	
Follw-up (d) <sup>o</sup>	750 ± 208			
verlorengegangene Patienten	1	(2%)	4	(20%)
<b>Reokklusionen / ursprünglich erfolgreich eröffnete Gefäße</b>	22 / 46	(48%)	6 / 18	(33%)
<b>Reokklusionslokalisation</b>				
Iliacalgefäße	1 / 3	(33%)	0 / 3	
Femoralgefäße	13 / 21	(62%)	3 / 5	(60%)
Popitealgefäße	4 / 13	(31%)	2 / 9	(22%)
Bypassgefäße	4 / 9	(44%)	1 / 1	(100%)
<b>Revaskularisierung</b>	15	(68%)	4	(67%)
gefäßchirurgisch	7	(47%)	1	(25,0%)
radiol. interventionell	8	(53%)	3	(75,0%)
<b>konservative weiterbehandlung</b>	7	(32%)	2	(33%)
Amputationen*	2	(4%)	0	

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

<sup>o</sup> angegeben ist Mittelwert und Standardabweichung

\* Eine D-IV-Amputation 7 Tage nach Lysetherapie ohne Reversschluss sowie eine Oberschenkelamputation nach 3 Wochen in der Reteplase+Abciximab-Gruppe.

Tabelle 5: Knöchel-Arm-Indices (ABI) der *APART-Studie* zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up

<b><u>Parameter</u></b>	<b><u>Retepase+Abciximab- Gruppe (n = 50)</u></b>	<b><u>Urokinase+Abciximab- Gruppe (n = 20)</u></b>
ausgewertete Patienten	26	9
Aufteilung (ABI)		
> 1,2	5 (19%)	2 (22%)
0,97 – 1,2	9 (35%)	2 (22%)
0,7 – 0,96	6 (23%)	2 (22%)
≤ 0,69	6 (23%)	3 (34%)

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

Tabelle 6: Atherosklerose-Risikofaktoren und Medikamentenanamnese bezüglich Antikoagulanzen in der *APART-Studie* zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up

<u>Parameter</u>	<u>Reteplase+Abciximab-Gruppe (n = 50)</u>	<u>Urokinase+Abciximab-Gruppe (n = 20)</u>
ausgewertete Patienten	38	16
<b>Risikofaktoren</b>		
Diabetes mellitus*	8 (21%)	3 (19%)
Nikotin**	29 (76%)	11 (69%)
arterielle Hypertonie	16 (42%)	10 (63%)
Hyperlipidämie	8 (21%)	12 (75,0%)
Adipositas	6 (16%)	5 (31%)
pos. Familienanamnese	8 (21%)	8 (50,0%)
<b>Antikoagulanzen***</b>		
Aspirin /ASS	15 (40%)	9 (56%)
Clopidogrel	5 (13%)	2 (13%)
Ticlopidine	0	1 (6%)
Coumarinderivate	16 (42%)	7 (44%)

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

\* 3 von 8 Patienten der Reteplase+Abciximab-Gruppe wurden mit Insulin behandelt, in der Urokinase+Abciximab-Gruppe kein Patient.

\*\* In der Reteplase+Abciximab-Gruppe waren noch 12 der 29 Patienten (41%) und in der Urokinase+Abciximab-Gruppe 3 der 11 Patienten (27%) aktive Raucher.

\*\*\* 1 Patient der Reteplase+Abciximab-Gruppe wurde mit Aspirin und Markumar behandelt. Clopidogrel und Ticlopidine wurden in beiden Gruppen nur additiv zu einem weiteren Antikoagulanzen eingenommen.

## **3.2 PROMPT-Studie**

### **3.2.1 Initiale Lysetherapie**

#### **3.2.1.1 Baselinecharakteristik**

Die 50 *PROMPT*-Studienpatienten der Urokinase+Abciximab-Gruppe bestanden aus 25 männlichen und 25 weiblichen Patienten im Alter zwischen 28 und 86 Jahren. Der Altersmedian lag bei 68,5 Jahren.

13 der insgesamt 50 Patienten (26%) hatten Nikotinabusus, 13 Patienten (26%) Diabetes mellitus, 25 Patienten (50%) arterielle Hypertonie, 11 Patienten (22%) Hyperlipidämie und 1 (2%) ein Entrapment-Syndrom als Riskofaktoren.

#### **3.2.1.2 Verschlusscharakteristik und Verschlusslokalisationen**

Die mediane Anamnesedauer lag bei 14 (1-42) Tagen.

Das klinische Beschwerdebild der einzelnen Patienten bewegte sich innerhalb der Rutherford-Stadien IIb und III mit einer Aufteilung von 48 Patienten (96%) Rutherford IIb und 2 Patienten (4%) Rutherford III.

Bei 7 der Patienten lokalisierte sich der zu behandelnde Verschluss auf die Iliacalgefäße (14%), 11 Patienten hatten ihren Verschluss im Bereich der Femoralgefäße (22%) und 21 Patienten im Bereich der Poplitealgefäße (42%). 11 Patienten hatten einen Verschluss eines transplantierten Gefäßes (Bypassgefäß) (22%).

Die mediane Verschlusslänge betrug 15 (4-60) cm.

### **3.2.1.3 Lyseintervention und Lyseergebnisse**

Bei einem Anteil von 44 Patienten (88%) wurde die Lysetherapie mit verschiedenen adjuvanten Therapien kombiniert.

21 Patienten erhielten eine PTA (42%), 13 Patienten PTA + Stentimplantation (26%), 8 Patienten PTA + Thrombaspiration (16%) und 2 Patienten PTA kombiniert mit Thrombaspiration und Stentimplantation (4%). 6 der 50 Patienten (12%) erhielten ausschließlich eine Lysetherapie.

Die Anzahl der Patienten, bei welchen das zu behandelnde Gefäß trotz adjuvanter Therapien nicht rekanalisiert werden konnte, sogenannte primäre Therapieversager, lag bei 4 Patienten (8%). Hier war die Verschlusslokalisation wie folgt verteilt: 1 x Femoral-, 2 x Popliteal- und 1 x Bypassgefäß.

Somit konnte man bei 29 Patienten (60%) einen guten Lyseerfolg, bei 11 Patienten (23%) einen moderaten und bei 8 Patienten (17%) einen unbefriedigenden Lyseerfolg erreichen. Der Lyseerfolg konnte nur von 48 Patienten eindeutig beurteilt werden.

### **3.2.1.4 Lysekomplikationen**

Bei keinem Patienten traten intrakranielle Blutungen oder Infektionen auf, die auf die Lyseintervention zurückzuführen wären. Ebenfalls traten keine Todesfälle auf, die mit der Behandlung in Verbindung gebracht werden könnten.

Major-Blutungskomplikationen traten bei insgesamt 4 Patienten (8%) auf. Davon hatten 2 Patienten (4%) retroperitoneale Blutungen, 1 Patient (2%) Major-Blutungen in die Leistenregion und 1 weiterer Patient (2%) Blutungen in die Bauchwand. Bei 1 Patient wurde das retroperitoneale Hämatom durch Gefäßperforation mittels Führungsdraht verursacht, bei dem anderen Patienten war die Ursache des retroperitonealen Hämatoms ein initiales Leistenhämatom.

Allen 4 Patienten (insgesamt 8%) mussten Erythrozytenkonzentrate transfundiert werden. In 2 der 4 Fälle (insgesamt 4%) war eine Blutungsstillung mittels chirurgischer Intervention indiziert.

Thrombolyse bedingte Minor-Komplikationen traten insgesamt bei 9 der 50 Patienten (18%) auf. Die Minorkomplikationen verteilten sich wie folgt:

3 Patienten (6%) distale Embolien, 2 Patienten (4%) Leistenhämatome, 2 Patienten (4%) mit Schleimhautblutungen und 2 Patienten (4%) mit Makrohämaturie. Kein Patient entwickelte mehr als 1 Minor-Komplikation.

Auf den folgenden Seiten sind alle Daten, die für die initiale Lyseintervention der *PROMPT-Studie* aufgeführt wurden, in tabellarischer Form (Tabelle 7) zusammengefasst.

Tabelle 7: Parameter der initialen Lysetherapie der *PROMPT-Studie*

<u>Parameter</u>	<u>Urokinase+Abciximab-Gruppe (n = 50)</u>
<b><u>Baselinecharakteristik</u></b>	
Alter (Jahre)†	68,5 (28 – 86)
Geschlecht (M / W)	25 / 25 (50%/ 50%)
<b>Risikofaktoren</b>	
Nikotinabusus	13 (26%)
Diabetes mellitus	13 (26%)
arterielle Hypertonie	25 (50%)
Hyperlipidämie	11 (22%)
Entrapment-Syndrom	1 (2%)
<b><u>Verschlusscharakteristik</u></b>	
Anamnesedauer (Tage)†	14 (1-42)
<b>Rutherfordstadien</b>	
I	0
IIa	0
IIb	48 (96%)
III	2 (4%)
<b>Art des Verschlussgefäßes</b>	
native Arterien	39 (78%)
Bypassgefäße	11 (22%)

<b>Parameter</b>	<b>Urokinase+Abciximab-Gruppe (n = 50)</b>	
<b><u>Verschlusslokalisation</u></b>		
Iliacalgefäße	7	(14%)
Femoralgefäße	11	(22%)
Popitealgefäße	21	(42%)
Bypassgefäße	11	(22%)
Verschlusslänge (cm)†	15 (4-60)	
<b><u>Lyseintervention</u></b>		
<b>alleinige Lysetherapie</b>	6	(12%)
<b>Lyse + adjuvante Therapie</b>	44	(88%)
PTA	21	(42%)
PTA + Stent	13	(26%)
PTA + Thrombaspiration	8	(16%)
PTA + Thrombaspiration + Stentimplantation	2	(4%)
<b><u>Lyseergebnisse</u></b>		
<b>Revaskularisierung*</b>		
gut ( $\geq 90\%$ )	29	(60%)
mäßig (51 – 89%)	11	(23%)
unbefriedigend ( $\leq 50\%$ )	8	(17%)
<b>primäre Therapieversager</b>	4	(8%)
<b>Verschlusslokalisation</b>		
Iliacalgefäße	0	
Femoralgefäße	1	
Poplitealgefäße	2	
Bypassgefäße	1	

<u>Parameter</u>	<u>Urokinase+Abciximab-Gruppe (n = 50)</u>	
<b><u>Lysekomplikationen</u></b>		
<b>Major-Komplikationen**</b>	4	(8%)
retroperitoneale Blutung	2	(4%)
Leistenhämatom	1	(2%)
Bauchwandhämatom	1	(2%)
intrakranielle Blutung	0	
<b>Minor-Komplikationen***</b>	9	(18%)
retroperitoneale Blutung	0	
Leistenhämatom	2	(4%)
Schleimhautblutung	2	(4%)
distale Embolie	3	(6%)
Makrohämaturie	2	(4%)
Bluttransfusionen	4	(8%)
Chirurgische Intervention	2	(4%)

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

† angegeben ist Median und Spannweite

\* Die Revaskularisierung konnte nur von 48 Patienten eindeutig beurteilt werden.

\*\* Major-Blutungskomplikationen bei Hb-Abfall  $\geq 5$  g/dl peri- oder postinterventionell. Alle 4 Patienten mit Major-Blutungskomplikationen erhielten Bluttransfusionen.

\*\*\* Kein Patient hatte mehr als 1 Minor-Komplikation.

### 3.2.2 Sechs-Monats-Follow-up

Das erste Follow-up erfolgte nach 7 Monaten (3-14). Die Patienten wurden mittels Duplex-Sonographie auf die Gefäßoffenheit untersucht. Zusätzlich wurden die ABIs gemessen.

Die Messung der Knöchel-Arm-Drücke wurde bei 43 Patienten durchgeführt. 4 Patienten (9%) hatten einen ABI  $> 1,2$ ; 7 Patienten (16%) zwischen 0,97 und 1,2; 26 Patienten (60%) zwischen 0,7 und 0,96 sowie 6 Patienten (14%)  $\leq 0,69$ .

Mittels Duplex-Sonographie wurde bei 28 Patienten die Offenheitsrate des Gefäßes ermittelt. Danach war das initial lysierte Gefäß noch bei 26 Patienten offen (93%). Bei 2 der erneut untersuchten Patienten (7%) wurde ein Reverschluss diagnostiziert.

Die folgenden Tabellen 8 und 9 zeigen zusammengefasst die Ergebnisse des Sechs-Monats-Follow-up der *PROMPT-Studie*.

Tabelle 8: Auswertung der Knöchel-Arm-Indices (ABI) der *PROMPT-Studie*

<u>Parameter</u>	<u>Urokinase+Abciximab-Gruppe (n = 50)</u>	
ausgewertete Patienten	43	
Aufteilung (ABI)		
> 1,2	4	(9%)
0,97 – 1,2	7	(16%)
0,7 – 0,96	26	(60%)
$\leq 0,69$	6	(14%)

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

Tabelle 9: Auswertung der Duplex-Sonographischen Untersuchung

<u>Parameter</u>	<u>Urokinase+Abciximab-Gruppe (n = 50)</u>	
ausgewertete Patienten	28	
Duplex-Sonographie		
offenes Gefäß	26	(93%)
Gefäßverschluss	2	(7%)

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

### **3.2.3 Langzeit-Follow-up**

#### **3.2.3.1 Datenerhebung**

Das Langzeit-Follow-up der *PROMPT-Studie* erfolgte nach  $1552 \pm 109$  Tagen (ca. 50 Monate). Dabei wurde bei 3 Patienten (6%) die Nachuntersuchung mittels farbcodierter Duplex-Sonographie, bei 13 Patienten (26%) mittels digitaler Subtraktionsangiographie, bei 1 Patienten (2%) mittels CT-Angiographie und bei 10 Patienten (20%) mittels Kernspinalangiographie durchgeführt.

Bei 3 Patienten (6%) wurde der Gefäßstatus mittels Telefonanamnese erhoben. 2 Patienten (4%) wurden nicht im Rahmen des Langzeit-Follow-up untersucht, da sie primäre Therapieversager waren.

Im Zeitraum zwischen initialer Lysetherapie und Langzeit-Follow-up verstarben insgesamt 9 Patienten (18%).

Weitere 9 Patienten (18%) konnten nicht mehr eruiert werden, da diese unbekannt verzogen oder nicht mehr aufzufinden waren. Somit konnten 41 Patienten ausgewertet werden (82%).

#### **3.2.3.2 Ergebnisse des Langzeit-Follow-up**

23 der 46 Patienten (50%) mit initial erfolgreich lysierten Gefäßen hatten zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up eine Reokklusion desselbigen.

Die 23 reokkludierten Gefäße verteilen sich folgendermaßen (in Klammer steht jeweils die Anzahl der initial erfolgreich lysierten Gefäße):

2 Reverschlüsse (29%) von ursprünglich 7 erfolgreich lysierten Gefäßen im Bereich der Iliacalgefäße, 8 (80%) im Bereich der Femoralgefäße (initial 10), 5 (26%) der Poplitealgefäße (initial 19) und 8 (80%) Reverschlüsse im Bereich der transplantierten Bypassgefäße (initial 10).

Im Zeitraum zwischen initialer Lysetherapie und Langzeit-Follow-up mussten bei insgesamt 3 (6%) Gliedmaßenamputationen vorgenommen werden. Bei 1 Patient eine

Oberschenkelamputation, und bei 2 weiteren Patienten die Amputation von jeweils einem Zeh.

Von den 23 Patienten mit Reverschlüssen wurden 5 Patienten (31%) gefäßchirurgisch revaskularisiert und 11 Patienten (69%) erneut per transluminal therapiert. 7 Patienten (30%) der 23 wurden konservativ weiter behandelt. Insgesamt unterzog man 16 der 23 Patienten (70%) erneut einer interventionellen Revaskularisierung.

Bis zum Zeitpunkt des Follow-up mussten sich so insgesamt 17 einer Intervention oder einer Amputation unterziehen.

Zum gleichen Zeitpunkt waren 17 Patienten ohne revaskularisierende Intervention und ohne Amputation am Leben.

Die Messung der Knöchel-Arm-Drücke wurde bei 11 Patienten durchgeführt. Keiner der Patienten hatte einen ABI  $> 1,2$ , 6 Patienten (55%) zwischen 0,97 und 1,2, 4 Patienten (36%) zwischen 0,7 und 0,96 sowie 1 Patient (9%)  $\leq 0,69$ .

Neben der Untersuchung der initial behandelten Gefäße wurden anamnestisch die allgemeinen Atherosklerose-Risikofaktoren und die aktuelle antikoagulative Medikation erhoben.

Bei 16 Patienten konnte die Anamneseerhebung durchgeführt werden. Davon hatten 3 Patienten Diabetes mellitus (19%), wovon alle 3 Patienten mit Insulin behandelt wurden. 12 Patienten (75%) hatten eine positive Nikotinanamnese, wobei noch 5 der 12 Patienten (42%) zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up aktuelle Raucher waren. Des Weiteren 12 Patienten (75%) mit arterieller Hypertonie, 9 Patienten (56%) mit Hyperlipidämie und 1 Patient (6%) mit Adipositas in ihrer Anamnese. 7 der 16 Patienten (44%) hatten eine positive Familienanamnese in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen.

Zum Zeitpunkt des Follow-up wurden 6 der 16 Patienten (38%) dauerhaft mit Aspirin behandelt. 8 Patienten (50%) erhielten eine dauerhafte Antikoagulation mit

Cumarinderivaten. Davon wurde 1 Patient kombiniert mit Aspirin und Markumar behandelt. 1 weiterer Patient (6%) wurde mit Clopidogrel behandelt.

Auf den folgenden Seiten sind die erhobenen Daten des Langzeit-Follow-up in tabellarischer Form (Tabelle 10 – 12) zusammengefasst.

Tabelle 10: Langzeit-Follow-up der *PROMPT-Studie*

<b>Parameter</b>	<b>Urokinase+Abciximab-Gruppe (n = 50)</b>	
Follow-up (d) <sup>o</sup>	1552 ± 109	
verlorengegangene Patienten	9	(18%)
<b>Reokklusionen / ursprünglich erfolgreich eröffnete Gefäße</b>	23 / 46	(50%)
<b>Reokklusionslokalisierung</b>		
Iliacalgefäße	2 / 7	(29%)
Femoralgefäße	8 / 10	(80%)
Popitealgefäße	5 / 19	(26%)
Bypassgefäße	8 / 10	(80%)
<b>Revaskularisierung</b>	16	(70%)
gefäßchirurgisch	5	(31%)
radiol. interventionell	11	(69%)
<b>konservative Weiterbehandlung</b>	7	(30%)
Amputationen*	3	(6%)

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

<sup>o</sup> angegeben ist Mittelwert und Standardabweichung

\* Eine Oberschenkelamputation sowie 2 Zehenamputationen.

Tabelle 11: Knöchel-Arm-Indices (ABI) der *PROMPT-Studie* zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up

<u>Parameter</u>	<u>Urokinase+Abciximab-Gruppe (n = 50)</u>
ausgewertete Patienten	11
Aufteilung (ABI)	
> 1,2	0
0,97 – 1,2	6 (55%)
0,7 – 0,96	4 (36%)
≤ 0,69	1 (9%)

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

Tabelle 12: Atherosklerose-Risikofaktoren und Medikamentenanamnese bezüglich Antikoagulanzen in der *PROMPT-Studie* zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up

<b>Parameter</b>	<b>Urokinase+Abciximab-Gruppe (n = 50)</b>	
ausgewertete Patienten	16	
<b>Risikofaktoren</b>		
Diabetes mellitus*	3	(19%)
Nikotin**	12	(75,0%)
arterielle Hypertonie	12	(75,0%)
Hyperlipidämie	9	(56%)
Adipositas	1	(6%)
pos. Familienanamnese	7	(44%)
<b>Antikoagulanzen***</b>		
Aspirin / ASS	6	(38%)
Clopidogrel	1	(6%)
Ticlopidine	0	
Coumarinderivate	8	(50%)

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

\* Alle 3 Patienten wurden mit Insulin behandelt.

\*\* Noch 5 der 12 Patienten waren aktive Raucher (42%).

\*\*\* 1 Patient mit Aspirin-Markumar-Kombination.

### 3.3 DSA - Bildbeispiele

Auf den folgenden Seiten sind angiographische Bildserien (Abbildung 2 –8) dargestellt, die beispielhaft kathetergesteuerte Rekanalisationen im Verlauf veranschaulichen sollen.

Abbildung 2 - 6: Thrombolyse eines Innenstentverschlusses der A. iliaca communis und der A. iliaca externa links in Cross-over-Technik

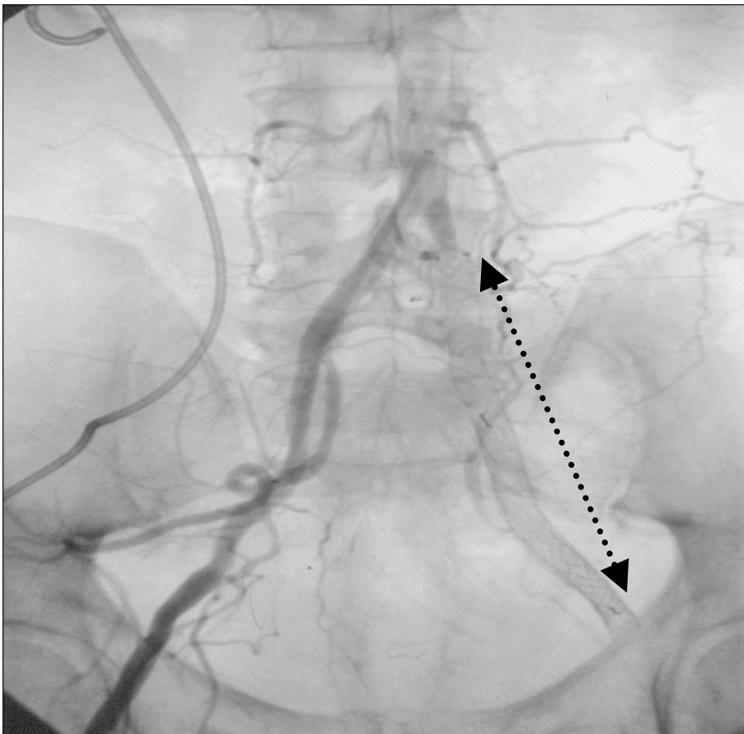


Abb. 2:  
nicht perfundiertes  
Stentlumen im Bereich der  
A. iliaca communis /  
externa links ( ◄ ..... ► )



Abb. 3:  
Einführung des Katheters in  
die kontralaterale A.  
femoralis superficialis



Abb. 4:  
Platzieren des  
Lysekatheters in den  
Thrombus

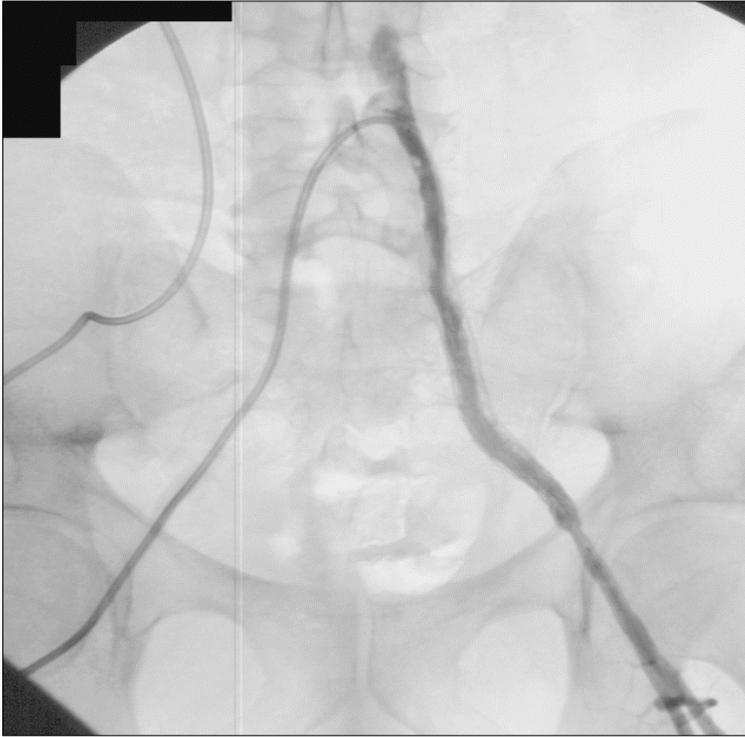
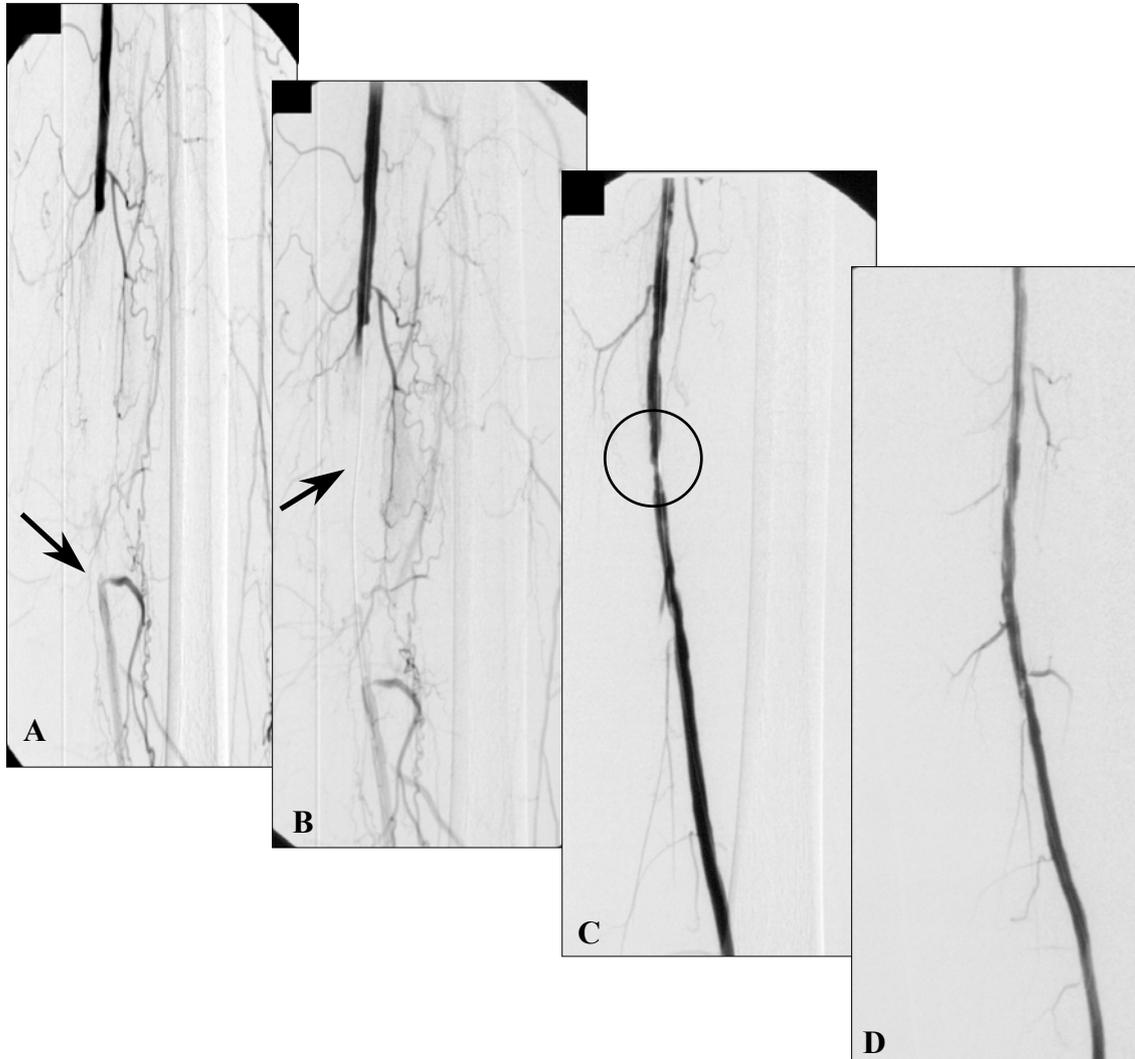


Abb. 5:  
zunehmende Perfusion des  
Stentlumens



Abb. 6:  
reperfundiertes Stentlumen  
bei bestehenden  
Reststenosen.  
(➔ Stentende)  
Die Reststenosen wurden  
im Anschluß dilatiert (nicht  
im Bild sichtbar).

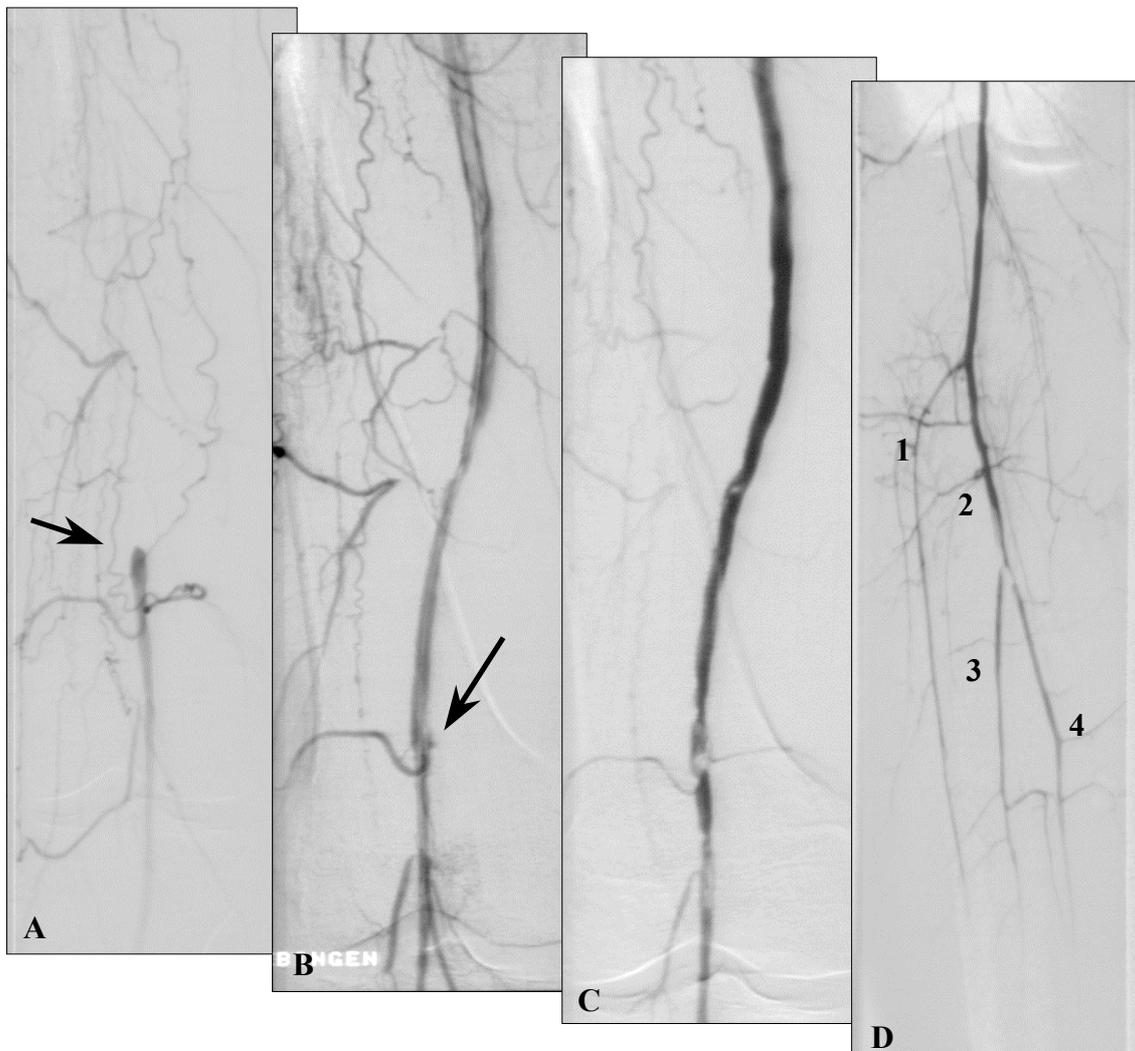
Abbildung 7: Revaskularisierung eines ca. 15 cm langen Verschlusses einer linksseitigen A. femoralis superficialis



Die Bildserie zeigt die kathetergesteuerte Thrombolyse des Verschlusses einer A. femoralis superficialis mit Demarkierung einer hochgradigen Stenosestelle, die im Anschluß an die Lyse mittels PTA dilatiert wurde. Die Obliteration ist im Adduktorenkanal gelegen, der eine Prädispositionsstelle für Verschlüsse im Bereich der A. femoralis superficialis darstellt.

Bild A zeigt den verschlossenen Anteil einer A. femoralis superficialis, die distal des Verschlusses (Pfeil) über Kollateralgefäße perfundiert wird. Im Bild B markiert der Pfeil den im Thrombus gelegenen Lysekatheter. Der Kreis in Bild C verdeutlicht die durch Thrombolyse demarkierte Engstelle, die wie in Bild D zu erkennen ist, durch eine folgende PTA nahezu vollständig aufgedehnt werden konnte.

Abbildung 8: Thrombolyse eines rechtsseitigen Fem.-Pop.-I-Bypass mit postinterventioneller Darstellung des DreigeßäÙsausstromes in den Unterschenkel



Im Bild A der Serie ist die A. poplitea zu erkennen, die über Kollateralen aus der A. profunda femoris im Segment I mit Blut aufgefüllt wird und so als Stumpf (Pfeil) zur Darstellung kommt. Der Pfeil im Bild B markiert die distale Anastomosestelle eines reperfundierten Kunststoffbypasses, der bei einem vorausgehenden Verschluss der A. femoralis superficialis mit dem Segment I der A. poplitea anastomosiert wurde. Das folgende Bild C der Serie zeigt die vollständige Rekanalisierung des Fem.-Pop.-I-Bypasses und der A. poplitea. Im letzten Bild D ist der Blutasstrom der A. poplitea in den Unterschenkel dargestellt. Die Zahlen 1 bis 4 markieren die postinterventionell wieder zur Darstellung kommenden UnterschenkelgefäÙe. **1** A. tibialis anterior, **2** Truncus tibiofibularis, **3** A. fibularis, **4** A. tibialis posterior

### 3.4 Behandlungsgruppen: Reteplase+Abciximab und Urokinase+Abciximab

Bei gleichen Voraussetzungen (Tabelle 13) konnte aus der Urokinase+Abciximab-Gruppe der *APART-Studie* (20 Patienten) und der Urokinase+Abciximab-Gruppe der *PROMPT-Studie* (50 Patienten) eine gemeinsame Urokinase+Abciximab-Behandlungsgruppe (70 Patienten) gebildet werden, um diese mit der Behandlungsgruppe Reteplase+Abciximab der *APART-Studie* (50 Patienten) zu vergleichen (Tabellen 14 – 17).

#### 3.4.1 Vergleich Urokinase+Abciximab-Gruppen APART vs. PROMPT

Tabelle 13:

<u>Parameter</u>	<u>Urokinase+ Abciximab-Gruppe APART (n = 20)</u>	<u>Urokinase+ Abciximab- Gruppe PROMPT (n = 50)</u>	<u>P-Wert</u>
Alter (Jahre)†	65 (38-88)	68,5 (28-86)	0,37
Geschlecht (M / W)	11 / 9 (55%/ 45%)	25 / 25 (50%/ 50%)	0,79
<b>Risikofaktoren</b>			
Nikotinabusus	7 (35%)	13 (26%)	0,56
Diabetes mellitus	1 (5%)	13 (26%)	0,054
arterielle Hypertonie	10 (50%)	25 (50%)	1,0
Hyperlipidämie	3 (15%)	11 (22%)	0,74
Anamnesedauer (Tage)†	21 (2-60)	14 (1-42)	0,38
<b>Rutherfordstadien</b>			
I	0	0	
IIa	1 (5%)	0	0,29
IIb	19 (95%)	48 (96%)	1,0
III	0	2 (4%)	1,0

<u>Parameter</u>	<u>Urokinase+</u> <u>Abciximab-Gruppe</u> <u>APART (n = 20)</u>	<u>Urokinase+</u> <u>Abciximab-</u> <u>Gruppe PROMPT</u> <u>(n = 50)</u>	<u>P-Wert</u>
<b><u>Verschlusslokalisation</u></b>			
Iliacalgefäße	3 (15%)	7 (14%)	1,0
Femoralgefäße	5 (25%)	11 (22%)	0,76
Popitealgefäße	10 (50%)	21 (42%)	0,60
Bypassgefäße	2 (10%)	11 (22%)	0,32
Verschlusslänge (cm)†	11,5 (5-30)	15 (2-60)	0,10

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

† angegeben ist Median und Spannweite

### 3.4.2 Initiale Lysetherapie

Da sämtliche Einzeldaten der initialen Lysetherapien der *APART*- und der *PROMPT*-Studie bereits in den jeweiligen Kapiteln (Kapitel 3.1.1 bzw. 3.2.1) ausführlich aufgeführt wurden, kommen auf den folgenden Seiten die nun zusammengeführten Daten von Baselinecharakteristik, Verschlusscharakteristik und Verschlusslokalisationen sowie Lyseintervention und Lysekomplikationen der beiden Behandlungsgruppen Reteplase+Abciximab und Urokinase+Abciximab noch in tabellarischer Form (Tabellen 14 – 17) zur Darstellung.

Die Reteplase+Abciximab-Gruppe besteht aus 50 Patienten (32 männliche/18 weibliche Patienten), die gebildete Urokinase+Abciximab-Gruppe aus 70 Patienten (36 männliche/34 weibliche Patienten).

### 3.4.2.1 Baselinecharakteristik

Tabelle 14:

<u>Parameter</u>	<u>Retepase+</u>	<u>Urokinase+</u>	<u>P-Wert</u>
	<u>Abciximab- Gruppe (n = 50)</u>	<u>Abciximab- Gruppe (n = 70)</u>	
Alter (Jahre)†	67 (23-88)	68 (28-88)	0,70
Geschlecht (M / W)	32 / 18 (64%/ 36%)	36 / 34 (51%/ 49%)	0,19
<b>Risikofaktoren</b>			
Nikotinabusus	22 (44%)	20 (29%)	0,09
Diabetes mellitus	9 (18%)	14 (20%)	0,82
arterielle Hypertonie	22 (44%)	35 (50%)	0,58
Hyperlipidämie	9 (18%)	14 (20%)	0,82

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

† angegeben ist Median und Spannweite

### 3.4.2.2 Verschlusscharakteristik und Verschlusslokalisationen

Tabelle 15:

<u>Parameter</u>	<u>Retepase+</u>	<u>Urokinase+</u>	<u>P-Wert</u>
	<u>Abciximab- Gruppe (n = 50)</u>	<u>Abciximab- Gruppe (n = 70)</u>	
Anamnesedauer (Tage)†	21 (1-60)	19 (1-60)	0,46
<b>Rutherfordstadien</b>			
I	0	0	
IIa	0	1 (1%)	1,0
IIb	50 (100%)	67 (96%)	0,26
III	0	2 (3%)	0,51
<b>Verschlusslokalisation</b>			
Iliacalgefäße	3 (6%)	10 (14%)	0,23
Femoralgefäße	25 (50%)	16 (23%)	0,003
Popitealgefäße	13 (26%)	31 (44%)	0,06
Bypassgefäße	9 (18%)	13 (19%)	1,0
Verschlusslänge (cm)†	10 (2-40)	14,5 (2-60)	0,018

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

† angegeben ist Median und Spannweite

### 3.4.2.3 Lyseintervention

Tabelle 16:

<u>Parameter</u>	<u>Reteplase+</u>		<u>Urokinase+</u>		<u>P-Wert</u>
	<u>Abciximab-</u>		<u>Abciximab-</u>		
	<u>Gruppe (n = 50)</u>		<u>Gruppe (n = 70)</u>		
Lyседauer (Min)†	205 (60-660)		120 (60-360)		0,001
<b>alleinige Lysetherapie</b>	7	(14%)	9	(13%)	1,0
<b>Lyse + adjuvante Therapie</b>	43	(86%)	61	(87%)	1,0
PTA	28	(65%)	32	(52%)	0,35
PTA + Stent	8	(19%)	15	(25%)	0,49
Thrombaspiration	1	(2%)	0		0,42
PTA + Thrombaspiration	6	(14%)	12	(20%)	0,61
PTA + Thrombaspiration + Stentimplantation	0		2	(3%)	0,51
<b><u>Lyseergebnisse</u></b>					
<b>Revaskularisierung</b>					
gut ( $\geq 90\%$ )	34	(68%)	43	(63%)	0,70
mäßig (51 – 89%)	9	(18%)	15	(22%)	0,65
unbefriedigend ( $\leq 50\%$ )	7	(14%)	10	(15%)	1,0
<b>primäre Therapieversager</b>	4	(8%)	6	(9%)	1,0
<b>Verschlusslokalisation</b>					
Iliacalgefäße	0		0		
Femoralgefäße	4		1		
Poplitealgefäße	0		3		
Bypassgefäße	0		2		

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

† angegeben ist Median und Spannweite

#### 3.4.2.4 Lysekomplikationen

In der Reteplase+Abciximab-Gruppe traten bei 5 Patienten (10%), in der Urokinase+Abciximab-Gruppe bei 4 Patienten (6%) Major-Blutungskomplikationen auf. Von den 5 Patienten in der Reteplase+Abciximab-Gruppe erhielten 2 Patienten Bluttransfusionen. Die restlichen Bluttransfusionen erfolgten in dieser Gruppe bei Patienten mit Minor-Blutungskomplikationen. In der Urokinase+Abciximab-Gruppe wurden alle 4 Patienten mit Major-Blutungskomplikationen transfundiert. Bei 2 Patienten (3%) der Urokinase+Abciximab-Gruppe waren chirurgische Interventionen im Sinne von Maßnahmen der Blutungsstillung indiziert, davon 1 retroperitoneale Blutung und 1 Blutung im Bereich der Bauchwand.

In beiden Gruppen traten keine intrakraniellen Blutungen, Infektionen oder Todesfälle auf, die auf die Lyseintervention zurückgeführt werden könnten.

Die genaue Aufteilung der Major- und Minor-Komplikationen in den jeweiligen Gruppen sowie die entsprechend notwendigen Bluttransfusionen und chirurgischen Interventionen erfolgt in der Tabelle 17.

Tabelle 17:

<u>Parameter</u>	<u>Retepase+</u>		<u>Urokinase+</u>		<u>P-Wert</u>
	<u>Abciximab-</u>		<u>Abciximab-</u>		
	<u>Gruppe (n = 50)</u>		<u>Gruppe (n = 70)</u>		
<b>Major-Komplikationen*</b>	5	(10%)	4	(6%)	0,49
retroperitoneale Blutung	3	(6%)	2	(3%)	0,65
Leistenhämatom	2	(4%)	1	(1%)	0,57
Bauchwandhämatom	0		1	(1%)	1,0
intrakranielle Blutung	0		0		
<b>Minor-Komplikationen**</b>	24	(48%)	12	(17%)	0,0005
retroperitoneale Blutung	4	(8%)	0		0,03
Leistenhämatom	11	(22%)	2	(3%)	0,002
Schleimhautblutung	3	(6%)	2	(3%)	0,65
distale Embolie	11	(22%)	6	(9%)	0,06
Makrohämaturie	1	(2%)	2	(3%)	1,0
Bluttransfusionen	4	(8%)	4	(6%)	
Chirurgische Intervention	0		2	(3%)	

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

\* Major-Blutungskomplikationen bei Hb-Abfall  $\geq 5$  g/dl peri- oder postinterventionell.

\*\* In der Retepase-Abciximab-Gruppe hatten 5 Patienten (10%) mehr als 1 Minor Komplikation.

### **3.4.3 Langzeit-Follow-up**

#### **3.4.3.1. Datenerhebung**

Das Langzeit-Follow-up der beiden Behandlungsgruppen erfolgte in der Reteplase+Abciximab-Gruppe nach durchschnittlich  $750 \pm 208$  Tagen (ca. 2 Jahre) und in der Urokinase+Abciximab-Gruppe nach durchschnittlich  $1127 \pm 443$  Tagen (ca. 3 Jahre).

Im Zeitraum zwischen Lysetherapie und Follow-up verstarben in der Reteplase+Abciximab-Gruppe 4 Patienten. Bei 7 Patienten wurde der Gefäßstatus mittels Telefonanamnese, bei 29 Patienten mittels Duplex-Sonographie, bei 3 Patienten durch eine DSA, bei 1 Patienten mittels CT-Angiographie und bei 1 weiteren Patienten durch MR-Angiographie erhoben. 2 Patienten wurden im Rahmen des Langzeit-Follow-up nicht mehr untersucht, da sie primäre Therapieversager waren. 1 Patient war unbekannt verzogen. Somit konnten in der Reteplase-Abciximab-Gruppe 49 Patienten von 50 (98%) ausgewertet werden.

In der Urokinase+Abciximab-Gruppe erfolgte das Langzeit-Follow-up folgendermaßen: 6 Patienten Telefonanamnese, 15 Patienten Untersuchung mittels Duplex-Sonographie, 14 Patienten mittels DSA, 1 Patient durch eine CT-Angiographie und bei 10 Patienten wurde eine MR-Angiographie durchgeführt. 2 Patienten wurden nicht untersucht, da sie primäre Therapieversager waren. Im Zeitraum zwischen Lyseintervention und Langzeit-Follow-up verstarben in dieser Gruppe 9 Patienten. Somit konnten in der Urokinase+Abciximab-Gruppe 57 Patienten von insgesamt 70 Patienten (81%) ausgewertet werden.

### 3.4.3.2 Ergebnisse des Langzeit-Follow-up

Reokklusionen erfolgten in der Reteplase+Abciximab-Gruppe bei 22 von 46 der initial erfolgreich revaskularisierten Gefäßabschnitte (48%), in der Urokinase+Abciximab-Gruppe waren es 29 von 64 (45%). In diesem Zeitraum mußten sich in beiden Gruppen 4% der Patienten einer Amputation unterziehen, wobei in jeder Gruppe an 1 Patient die Amputation eines großen Gliedmaßenabschnitts (Oberschenkelamputation) vorgenommen wurde. Alle Amputationen ereigneten sich in den ersten 5 Wochen.

Erneute Revaskularisierungen konnten in der Reteplase+Abciximab-Gruppe bei 15 Patienten (68%) und in der Urokinase+Abciximab-Gruppe bei 20 Patienten (69%) erzielt werden. Die übrigen Patienten beider Gruppen wurden mittels konservativer Methoden weiter behandelt.

In der folgenden Tabelle (Tabelle 18) sind die Ergebnisse bis zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up beider Behandlungsgruppen tabellarisch dargestellt.

Tabelle 18: Langzeitergebnisse der Behandlungsgruppen Reteplase+Abciximab und Urokinase+Abciximab

<b>Parameter</b>	<b><u>Reteplase+Abciximab-</u> <u>Gruppe (n = 50)</u></b>		<b><u>Urokinase+Abciximab-</u> <u>Gruppe (n = 70)</u></b>	
Follow-up (d) <sup>o</sup>	750 ± 208		1127 ± 443	
verlorengegangene Patienten	1	(2%)	13	(19%)
<b>Reokklusionen / ursprünglich erfolgreich eröffnete Gefäße</b>	22 / 46	(48%)	29 / 64	(45%)
<b>Reokklusionslokalisation</b>				
Iliacalgefäße	1 / 3	(33%)	2 / 10	(20)
Femoralgefäße	13 / 21	(62%)	11 / 15	(73%)
Popitealgefäße	4 / 13	(31%)	7 / 28	(25%)
Bypassgefäße	4 / 9	(44%)	9 / 11	(82%)
<b>Revaskularisierung</b>	15	(68%)	20	(69%)
gefäßchirurgisch	7	(47%)	6	(30%)
radiol. interventionell	8	(53%)	14	(70%)
<b>konservative Weiterbehandlung</b>	7	(32%)	9	(31%)
Amputationen*	2	(4%)	3	(4%)

wenn nicht anders angegeben entsprechen die Daten Patientenzahlen

<sup>o</sup> angegeben ist Mittelwert und Standardabweichung

\* Eine D-IV-Amputation 7 Tage nach Lysetherapie ohne Reversschluss sowie eine Oberschenkelamputation nach 3 Wochen in der Reteplase+Abciximab-Gruppe. In der Urokinase+Abciximab-Gruppe waren es 2 Zehenamputationen und 1 Oberschenkelamputation.

### 3.4.3.3 Kaplan-Meier-Kurven

In der folgenden Abbildung 9 wird der Zeitraum des Follow-up dargestellt, in welchem Amputationen im Bereich der initial behandelten Gliedmaßen vorgenommen werden mussten. In der Reteplase+Abciximab-Gruppe wurden 2 Patienten, in der Urokinase+Abciximab-Gruppe 3 Patienten amputiert, wobei jeweils nur bei 1 Patient die Amputation eines großen Gliedmaßenabschnitts (Oberschenkelamputation) durchgeführt wurde. Bei den restlichen Amputationen handelte es sich um Zehenamputationen. Alle Amputationen ereigneten sich in den ersten 5 Wochen.

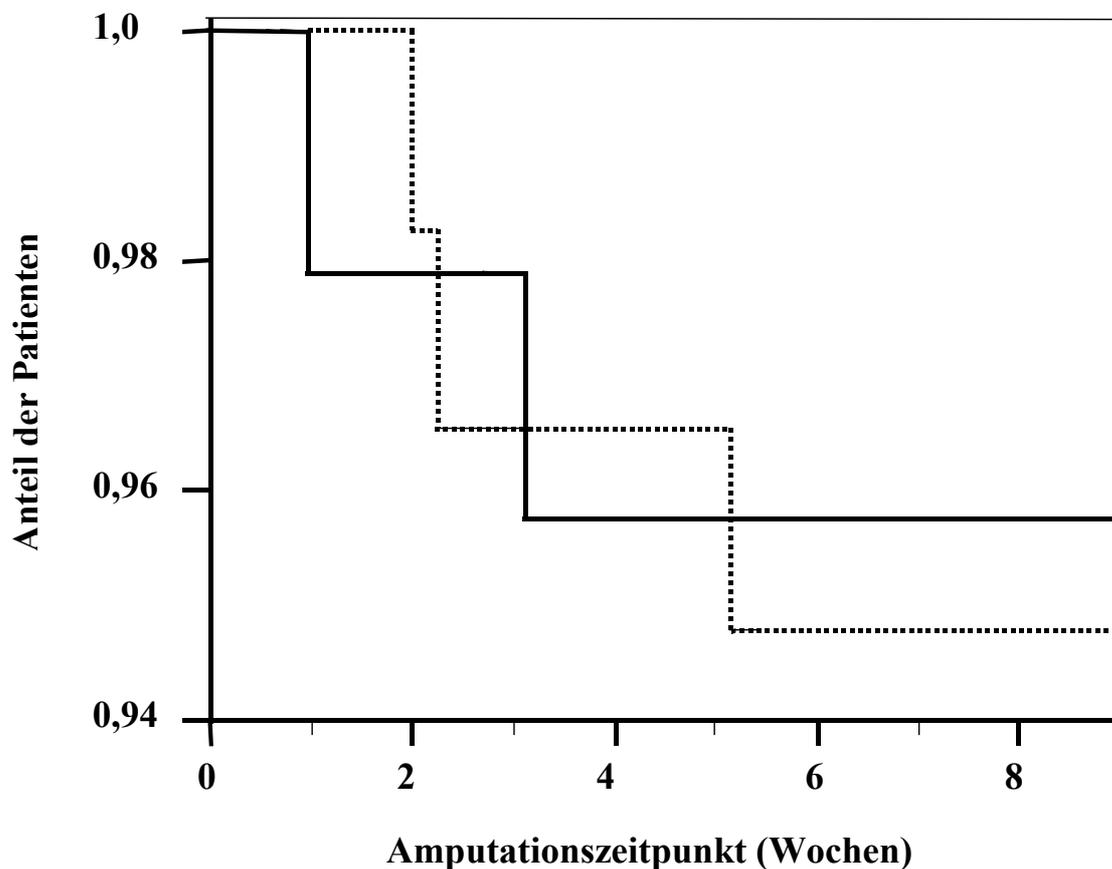


Abbildung 9:

Die Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht die stattgehabten Amputationsereignisse nach Durchführung der initialen Lysetherapie in der Urokinase+Abciximab-Gruppe (—) und in der Reteplase+Abciximab-Gruppe (---).

Wie in Abbildung 10 veranschaulicht, wurde die Mehrzahl der notwendigen chirurgischen Interventionen innerhalb des ersten Jahres durchgeführt. Als chirurgische Interventionen wurden blutstillende Maßnahmen im Rahmen der initialen Lysetherapie, chirurgisch revaskularisierende Verfahren und Amputationen gewertet. Nach 2 Jahren waren in beiden Gruppen noch über 70% ohne chirurgische Intervention. Dass in der Reteplase+Abciximab-Gruppe nach 2 Jahren keine chirurgischen Interventionen mehr aufgeführt sind, liegt am kürzeren Beobachtungszeitraum.

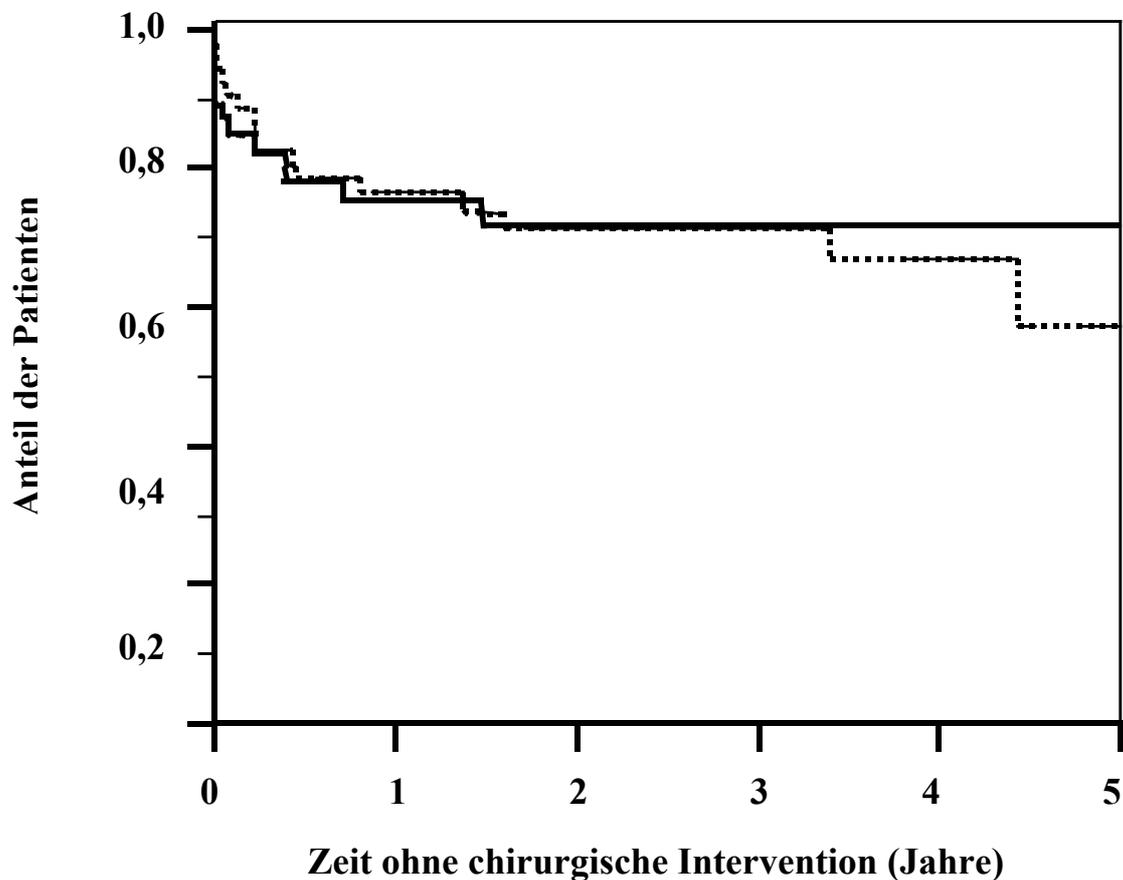


Abbildung 10:

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Anteil der Patienten der Urokinase+Abciximab-Gruppe (■■■) und der Reteplase+Abciximab-Gruppe (—), die sich bis zum Langzeit-Follow-up einer chirurgischen Intervention (inkl. Amputation) unterziehen mussten.

Abbildung 11 verdeutlicht, dass sich die Mehrzahl der Reokklusionen bereits innerhalb des ersten Jahres ereigneten und das Reverschlussereignis nicht durch die verwendete Thrombolysetherapie beeinflusst wurde. Nach 2 Jahren lag die Offenheitsrate der initial erfolgreich revaskularisierten Gefäße in beiden Behandlungsgruppen noch bei annähernd 50%.

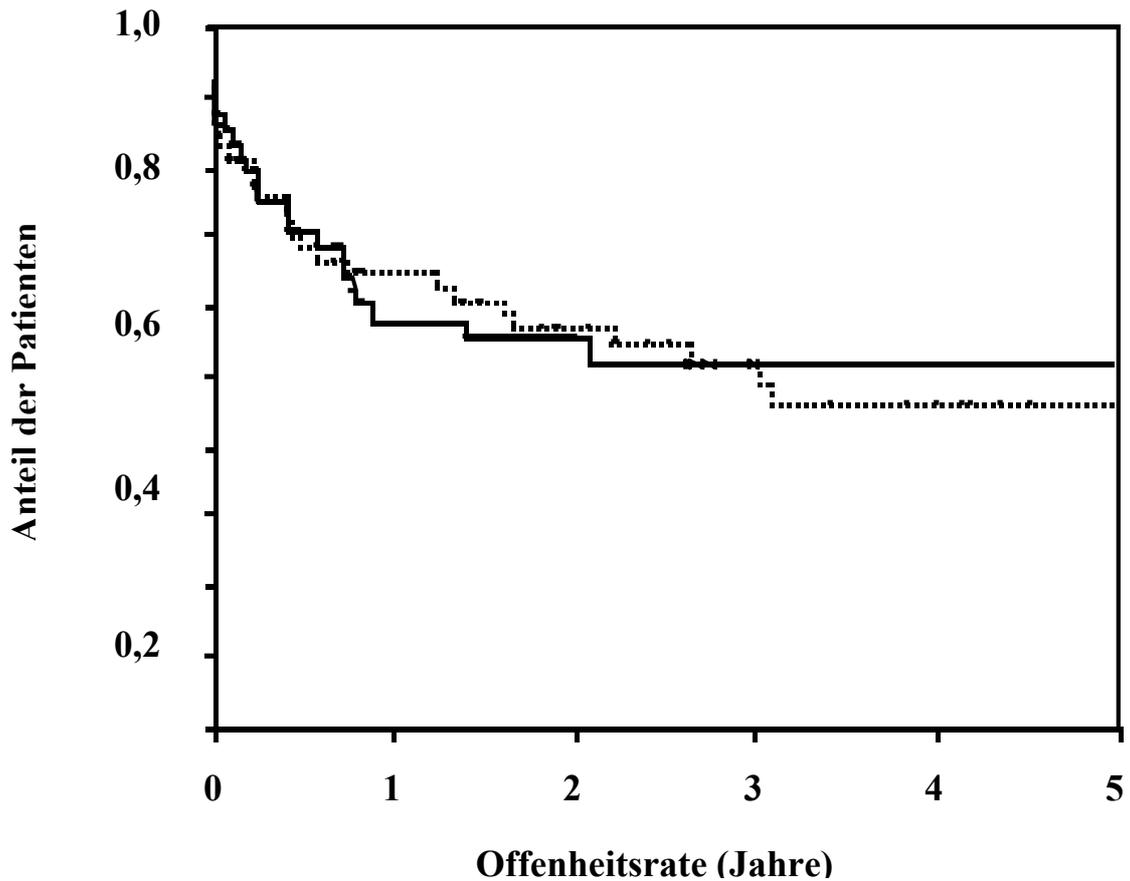


Abbildung 11:

Die Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht den Anteil der Patienten der Urokinase+Abciximab-Gruppe (---) und der Reteplase+Abciximab-Gruppe (—), bei dem zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up das initial erfolgreich behandelte Gefäß noch immer perfundiert war.

Wie viele Patienten zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up verstorben waren, wird in Abbildung 12 illustriert. Hier unterschieden sich beide Behandlungsgruppen nur unwesentlich voneinander. Nach 2 Jahren waren in beiden Gruppen noch etwa 90% der Patienten am Leben.

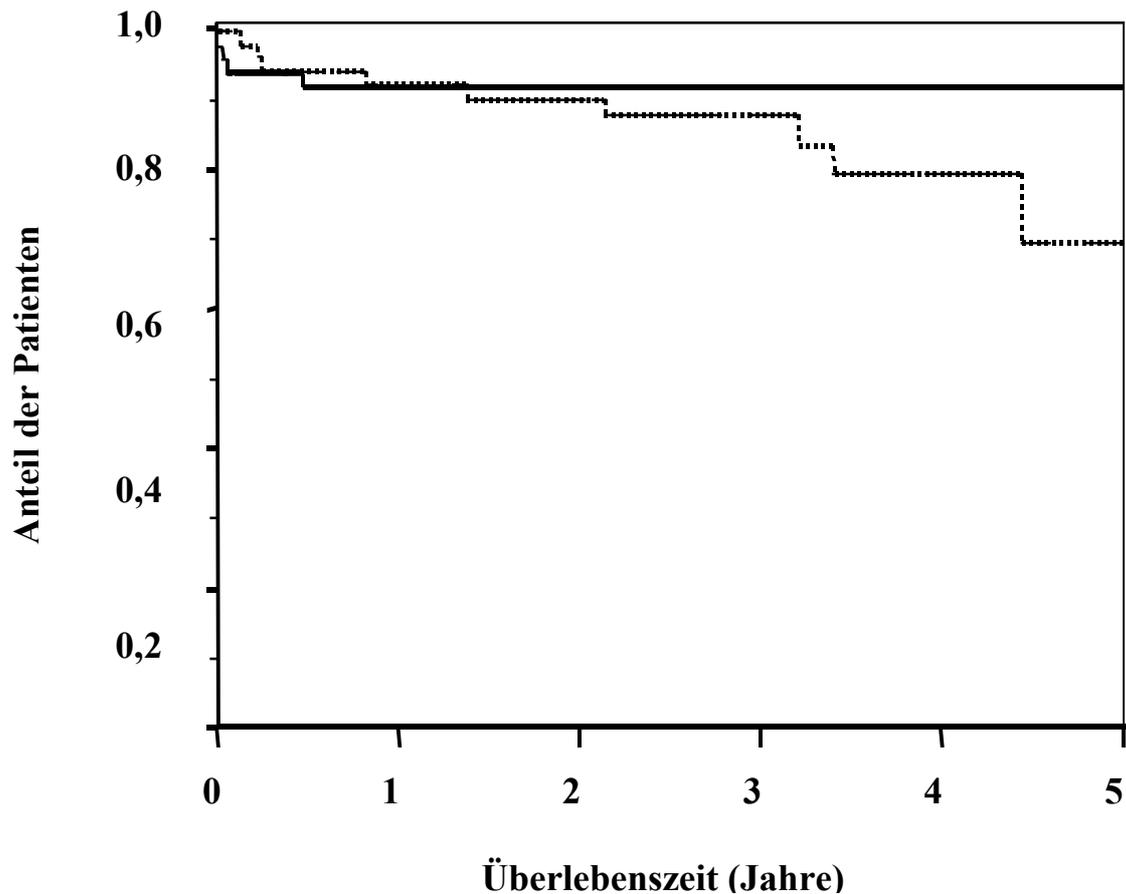


Abbildung 12:

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt den Anteil der Patienten der Urokinase+Abciximab-Gruppe (■ ■ ■) und der Reteplase+Abciximab-Gruppe (—), die zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up am Leben waren.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zielsetzung der Arbeit

Die *PROMPT-Studie* wurde zwischen Juni 1998 und Oktober 1999 an der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen in der Abteilung Radiologische Diagnostik durchgeführt, um die Wirkung von Urokinase - einem direkten Plasminogen-Aktivator - in Kombination mit Abciximab - einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitor - bzw. mit einem Placebopräparat im Rahmen von Thrombolysetherapien in arteriellen Gefäßen der unteren Extremität zu untersuchen. Alleinige Lysetherapien dauern sehr lange (48 – 72h) und erzielen nur mäßige Erfolgsraten (ca. 70%). Des Weiteren treten häufiger Komplikationen und Reokklusionen auf. Da Thrombolytika in Kombination mit Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten schon seit längerer Zeit in der Koronarthrombolyse erfolgreich eingesetzt werden und u.a. die Rethrombosierungsrate und ischämiebedingte Komplikationen senken, wurde für die Untersuchung die Kombinationstherapie von Urokinase und Abciximab (ReoPro®) ausgewählt. Das Ziel der Kombinationstherapie war es, neben der Fibrinolyse auch die im Rahmen der Thrombolyse entstehende Rethrombosierung durch Inaktivierung der Thrombozytenaggregation unter Verwendung von Abciximab zu unterbinden.

2 Jahre später wurde ebenfalls an der Radiologischen Universitätsklinik in der Abteilung Radiologische Diagnostik die *APART-Studie* initiiert. Die Untersuchung baute man auf die Ergebnisse der *PROMPT-Studie* auf und testete Reteplase, ein neues Thrombolytikum der 3. Generation, in Kombination mit Abciximab (ReoPro®). Als Vergleichsbehandlung diente in der *APART-Studie* die Kombinationstherapie von Urokinase und Abciximab. Hauptinteresse der Untersuchung war, ob Reteplase im Rahmen der Kombinationstherapie genau so sicher oder sogar noch sicherer als Urokinase eingesetzt werden kann sowie die mögliche Steigerung der Effektivität der Behandlung.

Mit dem Ziel des anschließenden Datenpoolings verwendete man in beiden Studien das gleiche Studiendesign. In beiden Untersuchungen wurde als Zusatzmedikation Heparin und Aspirin verabreicht. Diese stellen inzwischen Standardmedikamente bei Thrombolysetherapien dar (35). Aufgrund der Verwendung des gleichen Studiendesigns und der nahezu identischen Baselinecharacteristics wurden die Urokinase+Abciximab-Gruppen beider Studien für die weiteren Analysen zu einer Urokinase+Abciximab-Behandlungsgruppe (n = 70 Patienten) vereint. Verglichen wurde diese mit der Reteplase+Abciximab-Gruppe der *APART-Studie* (n = 50 Patienten). Folglich werden auf den folgenden Seiten die Ergebnisse der Behandlungsgruppen diskutiert.

## 4.2 Revaskularisationsverfahren bei akuten arteriellen Verschlüssen der unteren Extremität

### 4.2.1 Radiologisch interventionelle vs. offen chirurgische Verfahren

Die Ursachen akuter peripherer arterieller Verschlüsse der unteren Extremität sind Thrombembolien oder Thrombosen (26). Häufig sind atherosklerotische Plaques in den Zielgefäßen vorbestehend. Embolien entstehen meist in Folge von sich lösenden kardialen oder aortalen Thromben, die sich sowohl in gesunden Gefäßen als auch an vorbestehenden Gefäßstenosen festsetzen und akut zu Teil- oder vollständigen Verschlüssen führen können. Arterielle Thrombosen entwickeln sich häufig über einen längeren Zeitraum beispielsweise im Bereich von vorbestehenden Gefäßläsionen oder anderen Ursachen von intraarteriellen Strömungsveränderungen.

Über die Jahre hinweg entwickelten sich so unterschiedliche Behandlungsverfahren. Die wichtigsten Behandlungsansätze stellen die primär chirurgische und die radiologisch interventionelle Therapie dar. Die Therapieoptionen präsentieren sich durch die jahrelange Weiterentwicklung mannigfaltig in Form und Anwendung. Offen chirurgische Verfahren sind jedoch in einigen Studien im Vergleich zu kathetergesteuerten Thrombolyseverfahren mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten assoziiert. Giannini berichtet von einer Mortalitätsrate nach 30 Tagen bei offen chirurgischer Behandlung akuter Extremitätenischämien zwischen 15% und 25% (26). Dies konnte u.a. auch in der *Rochester-Studie* belegt werden, in welcher die Mortalitätsrate in der offen chirurgisch behandelten Gruppe, verglichen mit der Thrombolysegruppe, signifikant höher (16% vs. 49%;  $p = 0,01$ ) war. Die Mortalitätsrate stand in enger Beziehung zu kardiopulmonalen Komplikationen während des stationären Aufenthalts (62). Patienten mit zugrundeliegenden kardialen, respiratorischen und renalen Nebenerkrankungen (38, 39, 53) sowie Patienten mit Diabetes mellitus (46, 71) haben ein deutlich erhöhtes allgemeines Operationsrisiko. Da diese Risiken ein nicht akzeptabel hohes Niveau erreichen, werden inzwischen nicht nur in diesen kritischen Fällen kathetergesteuerte Revaskularisationsverfahren zunehmend befürwortet.

Andere große Untersuchungen wie die *TOPAS-I- und -II-Studie*, die als prospektive, doppel-blinde Multicenterstudien die Thrombolysetherapien unterschiedlicher Urokinase-Dosierungen mit primär chirurgischen Revaskularisierungen verglichen haben, zeigten hingegen, dass es hinsichtlich der Mortalitätsrate (14% vs. 16%) und der amputationsfreien Überlebensrate (75% vs. 65%) keine signifikanten Unterschiede gab (*TOPAS-I-Studie*). Auch die folgende *TOPAS-II-Studie* wies bezüglich des amputationsfreien Intervalls nach 6 Monaten bzw. nach 1 Jahr keine Differenzen auf. Die initiale Lysetherapie reduzierte hier jedoch signifikant die Rate der nötigen operativen Interventionen ( $p < 0,001$ ). Blutungskomplikationen traten, wie zu erwarten, in der Thrombolysetherapie signifikant häufiger auf (13% vs. 6%,  $p = 0,005$ ) (56, 64). Eine weitere der aktuell 3 wichtigsten Studien, die Thrombolysetherapien in peripheren Arterien der unteren Extremität mit chirurgischen Primärinterventionen untersuchten, ist die *STILE-Studie*. Diese stellte ebenfalls keinen Unterschied bei Major-Amputationen und tödlichen Ereignissen dar. Rezidivierende Ischämien, lebensbedrohliche Blutungen und vaskuläre Komplikationen waren genau wie in den *TOPAS-Studien* in den Lysegruppen deutlich häufiger (80).

#### **4.2.2 Radiologisch interventionelle Revaskularisierungsmöglichkeiten**

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, verschlossene periphere Arterien der unteren Extremität kathetergesteuert wieder zu eröffnen. Hierbei ist von entscheidender Bedeutung, ob es sich um ein akutes oder chronisches Verschlussgeschehen handelt. Bei akuten bzw. frischen Ereignissen kommen Thrombaspiration und regionale intraarterielle Thrombolyseverfahren, bei chronischen Verschlüssen die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) und in Kombination mit der PTA die Stentimplantation zum Einsatz. Diese Techniken stellen die aktuell am breitesten eingesetzten Verfahren dar (19). Die PTA weist jedoch Schwächen bei Kompletterschlüssen, multiplen Verschlusslokalisationen und sehr langen Okklusionen auf. Setzt man die PTA bei frischen Thrombosierungen ein, besteht ein nicht unerhebliches Embolierisiko. Stents werden erfolgreich im Rahmen von elektiven Implantationen bei Restenosen eingesetzt (24). Die regionalen intraarteriellen

Fibrinolysetherapien können u.a. mit verzögerter Reperfusion, Blutungsrisiken, distalen Embolisationen und arteriellen Rethrombosen assoziiert sein. Häufig besteht ein akuter Verschluss auf dem Boden chronischer Gefäßläsionen, was dann den kombinierten Einsatz verschiedener Verfahren erforderlich machen kann.

#### **4.2.3 Lokale intraarterielle Lysetherapie in peripheren Arterien der unteren Extremität**

Fibrinolysemedikamente können auf unterschiedlichste Art und Weise intravasal verabreicht werden. Es besteht die Möglichkeit der systemischen intravenösen und der lokalen intraarteriellen Thrombolyse. Eine systemische Anwendung von Thrombolytika ist bei der Auflösung großer peripherer arterieller Thromben jedoch lange nicht so effektiv wie bei kleinen Thrombosierungen der Koronararterien (55). Des Weiteren ermöglicht die lokalisierte intraarterielle Thrombolysetherapie, im Vergleich zur systemischen intravenösen Verabreichung, eine Dosisreduktion und damit auch eine Reduktion der systemischen Blutungskomplikationen. Die Erfahrungen der letzten Jahre zeigten aber auch, dass die intraarterielle Applikation höher dosierter Plasminogen-Aktivatoren nicht ausnahmslos vor einer systemischen Wirkung schützt (27).

Zur lokalen intraarteriellen Lysetherapie stehen unterschiedlichste Katheterformen und -größen zur Verfügung, die über flexible Kunststoffschleusen in das arterielle System eingebracht werden können. Bezüglich der Applikation ermöglichen endoffene Lysekatheter eine antegrade Anflutung des Thrombolytikums. Kann ein Thrombus passiert werden, eignen sich endständig verschlossene Katheter mit kleinen Seitlöchern (multiside slit catheter) zur Abgabe des Thrombolytikums über die gesamte Länge des Thrombus. Die aktuell besten Lyseerfolge werden bei Passage des Verschlusses mittels Führungsdraht und intrathrombotischer Positionierung der Applikationsschlitze des Lysekatheters erzielt (40, 61).

Über die Applikationsschlitze kann das Fibrinolytikum kontinuierlich oder unter Verwendung gepulster Druckspitzen (Pulsed-Spray-Thrombolyse) abgegeben werden. Diese pharmakomechanische Lysetherapie stellt eine Modifikation der rein pharmakologischen Thrombolyse mit kontinuierlicher Applikation des

Fibrinolysemedikaments dar. Sowohl in der *PROMPT*- als auch in der *APART-Studie* wurde die Pulsed-Spray-Thrombolyse verwendet. Die Applikation des Fibrinolytikums, unter gepulstem Druck in den Thrombus geschieht beispielsweise mittels automatisierter Pulsed-Spray-Infusionspumpe. Dieses Verfahren bewirkt zusätzlich eine mechanische Zerkleinerung des Thrombus. Die pharmakomechanische Pulsed-Spray-Thrombolyse, verglichen mit der konventionellen intraarteriellen Thrombolyse, zeigte in verschiedenen Studien (8, 90), dass für die Auflösung des Thrombus signifikant geringere Zeiten benötigt werden und sich sowohl die Sicherheit im Hinblick auf die Blutungsrate als auch die Kosteneffizienz erhöht.

### 4.3 Thrombolysemedikamente

In den 80er Jahren waren in Deutschland für den klinischen Einsatz lediglich die 2 Plasminogen-Aktivatoren Urokinase und Streptokinase erhältlich. In Nordamerika stellte Urokinase vor 1999 das einzige verwendete Lysemedikament dar. Da aber Urokinase aufgrund herstellungsbedingter Verunreinigungen zwischen 1998 und 2002 durch die U.S. Food and Drug Administration vom amerikanischen Markt genommen wurde und so der klinischen Anwendung nicht mehr zur Verfügung stand, war es notwendig auf alternative thrombolytische Medikamente umzuschwenken (55). Unterschiedliche Medikamente wurden auf ihre Aktivierung des Plasminogen-Plasmin-Systems hinsichtlich ihrer Fibrinolyseeigenschaften untersucht. Erprobt wurden u.a. Streptokinase, Staphylokinase, Urokinase, r-Urokinase, Pro-Urokinase, Alteplase, Reteplase, Tenecteplase und Anistreplase (28, 30).

Alle verfügbaren Fibrinolysemedikamente entfalten ihre Wirkung über die Spaltung des Plasminogen-Moleküls in seine aktive Form, dem Plasmin. Trotzdem unterscheiden sich die Thrombolytika anhand wichtiger unterschiedlicher biochemischer Parameter, wie Fibrin-Spezifität, Fibrin-Affinität und die relative Resistenz gegenüber inaktivierender Faktoren. Es wird diskutiert, ob diese Differenzen für signifikante Unterschiede im klinischen Endergebnis verantwortlich gemacht werden können. So ist es auch durchaus möglich, dass die in-vitro festgestellten biochemischen Verschiedenheiten keine klinische Relevanz haben. Einige Hinweise zeigen jedoch,

dass es beispielsweise Unterschiede bei Blutungskomplikationen und der Lysegeschwindigkeit gibt (54).

Reteplase (r-PA) ist ein modifizierter rekombinanter humaner Gewebe-Plasminogen-Aktivator, welcher aus dem Kringel-2 und Protease-Domänen des humanen Gewebe-Plasminogen-Aktivators (rt-PA) besteht. Das Medikament wurde ursprünglich für die Lysebehandlung akuter Myokardinfarkte entwickelt (50). Der Funktionsmechanismus ist dem von rt-PA (Alteplase) gleich. Sie unterscheiden sich jedoch in ihrer Pharmakokinetik sowie ihrer Pharmakodynamik. Reteplase hat im Vergleich zu Alteplase eine um 70-80% verminderte Bindung an Fibrin und endothelialen Zellen. Durch die verminderte Leberclearance ist die Halbwertszeit mit 15 Minuten deutlich länger. Die Fibrin-Spezifität von Reteplase ist hingegen sehr hoch (79, 88). In verschiedenen klinischen Studien konnte, nachdem Reteplase bereits seit Jahren erfolgreich in der Lysetherapie von Koronarverschlüssen verwendet wird (7), nachgewiesen werden, dass Reteplase zufriedenstellend in den Punkten Sicherheit und Wirksamkeit ist und so eine attraktive Alternative in der Lysetherapie peripherer arterieller Verschlüsse darstellt (41, 60). Obwohl die Mortalität und intrakranielle Blutungsraten bei Reteplase und Alteplase gleich zu sein scheinen, zeigte Reteplase eine höhere Reperfusionrate (29).

Urokinase ist ein humanes Enzym. Es wird als gereinigtes Protein aus Harn oder Zellkultur-Überständen gewonnen. Wie Reteplase ist Urokinase ein direkter Plasminogen-Aktivator mit ähnlicher Halbwertszeit. Es besteht jedoch für Urokinase keine Fibrin-Spezifität (30). Urokinase ist in den USA und in Europa bei der Revaskularisation peripherer arterieller Verschlüsse zum aktuellen Zeitpunkt nach wie vor eines der am häufigsten verwendeten Medikamente.

#### **4.4 Mechanismus und Prophylaxe der Rethrombosierung – Heparin und Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren**

Die Fibrinolysetherapie wird von einem dynamischen Gleichgewicht zwischen Thrombolysen und Thrombosierung begleitet. Intravaskuläre Thromben bestehen aus einem Nidus aus Thrombin, der ein potentes Stimulans der Thrombozytenaktivierung und der klassischen Gerinnung darstellt. An Blutgerinnsel gebundenes Thrombin ist bei Vorschreiten der Thrombolysen exponiert, woraus eine Thrombozytenaktivierung über den Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor und eine Initialisierung der Gerinnungskaskade resultiert. Beide Mechanismen treiben die Thrombusbildung voran, was bei einer Thrombogenese, die die Thrombolyserate überschreitet, zu einer Rethrombosierung führen kann (57).

Dies stellte die Grundlage für Überlegungen dar, wie die Rethrombosierung im Rahmen von Lysetherapien verhindert werden könnte. Es wurde so bei Thrombolysenbehandlungen zusätzlich Heparin verabreicht. In geringer Menge hemmt Heparin an verschiedenen Stellen die Gerinnungskaskade im „intrinsic system“. Ferner hemmt es die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin und die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrinmonomere. Natürliches unfraktioniertes Heparin wirkt als Cofaktor von Antithrombin III und bildet mit ihm einen Komplex, der die Gerinnungsfaktoren IXa, Xa, XIa und XIIa inaktiviert. In hoher Dosis hemmt Heparin zusätzlich die Thrombozytenaggregation (11). Da Heparin zwar das Risiko der Rethrombosierung minimiert, aber auch mit hämorrhagischen Komplikationen assoziiert ist, wurde im Rahmen von Lysebehandlungen der additive Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern wie Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten in Betracht gezogen. Weitere Möglichkeiten der antithrombozytären Therapie erfolgen über die Hemmung von Thromboxan A<sub>2</sub> und die Blockade der ADP-Bindung an dessen Plättchenrezeptor (83).

Der Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor spielt eine entscheidende Rolle in der Thrombozytenadhäsion und somit in der Thrombusbildung. Die Thrombozytenadhäsion wird über die Erkennung von Adhäsionsmolekülen durch spezifische Glycoproteine (Intergrine) der Plättchenmembran vermittelt, wobei der Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor Teil der Integringruppe ( $\beta_3$ -Integrin) ist und die wichtigste Schaltstelle zur

Thrombozytenaggregation darstellt. Nach der Adhäsion an die Gefäßwand durch Bindung von thrombozytären Membranglycoproteinen an Komponenten der freiliegenden subendothelialen Matrix (von Willenbrand Faktor, Kollagene) erfolgt die Aktivierung der Thrombozyten, wobei es innerhalb des Blutplättchens zur Mobilisation des intrazellulären Calciums und zur Freisetzung von ADP, Serotonin und Thromboxan A<sub>2</sub> kommt. Diese Substanzen vermitteln die Rekrutierung und Aktivierung weiterer Thrombozyten. Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren haben unter Ruhebedingungen keine hohe Fibrinogenaffinität. Nach der Thrombozytenaktivierung kommt es jedoch zu einer Konformationsänderung der Rezeptoren, wodurch die Affinität für Fibrinogen um mehrere Zehnerpotenzen ansteigt. Fibrinogenmoleküle dienen so als Brücke zwischen den Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptoren und führen folglich zur Plättchenaggregation (25, 73).

Als man diese Zusammenhänge verstand, versuchte man über die Blockade dieser Rezeptoren die Thrombozytenaggregation zu beeinflussen und therapeutisch zu nutzen. Die erste zugelassene Substanz zur Hemmung der Thrombozytenaggregation über den Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor war Abciximab, das Fab-Fragment (c7E3 Fab), eines humanisierten Antikörpers der Maus. Die meisten Thrombozytenaggregationshemmer beeinflussen in der Regel nur einen der vielen Aktivierungswege der Blutplättchen. Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren hingegen verhindern die Bindung von Fibrinogen an den Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor und blockieren so die gemeinsame Endstrecke der Plättchenaggregation.

Die Ära der Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren begann 1994 in der Kardiologie mit der Publikation der Ergebnisse der *EPIC-Studie*. Ischämiebedingte Komplikationen konnten im Rahmen von Koronarangioplastien und Atherektomien in Kombination mit Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren gesenkt werden (84). Hier war bereits eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Todesfällen und akuten Myokardinfarkten nach 30 Tagen, 6 Monaten und 3 Jahren ersichtlich (1, 14). Auch die Ergebnisse der *EPILOG-Studie* berichten von einer Verminderung der akuten ischämiebedingten Komplikationen bei perkutaner Koronarrevaskularisation unter Blockade des Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors in Kombination mit niedrig dosiertem Heparin ohne signifikanten Anstieg des Blutungsrisikos (85).

Speziell Abciximab ist im Rahmen von Koronararterienverschlüssen sowohl in Verbindung mit Thrombolyse als auch bei primärer Angioplastie und Stentimplantation von klinischem Nutzen (45).

Als logische Ausweitung von Ergebnissen, die bei der Koronartherapie gewonnen wurden, scheint Abciximab auch ein interessantes zusätzliches Medikament im Rahmen peripherer arterieller Thrombolyse zu sein. Erstmals wurden Ergebnisse über die kombinierte Verwendung von c7E3 Fab bei peripheren arteriellen Verschlüssen an Menschen 1997 publiziert (82). Resultate von großen, randomisierten Untersuchungen wie beispielsweise der *PROMPT-* oder *RELAX-Studie* (23, 57), die eine kombinierte Verwendung von Urokinase bzw. Reteplase mit GP-IIb/IIIa-Inhibitoren bei Patienten mit akuten peripheren arteriellen Verschlüssen untersuchten, wurden bis heute jedoch nur wenige veröffentlicht.

Ein weiteres Ziel der Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockade - neben der Reduktion von Thrombolysezeit, Retrombolyse und ischämiebedingter Komplikationen - ist eine angestrebte Dosisreduktion von Fibrinolysemedikamenten unter der kombinierten Anwendung mit Glycoprotein-IIb/IIIa-Hemmern. In der *TIMI-14-Studie* wurden vergleichbare Ergebnisse unter einer Dosisreduktion von Alteplase und Reteplase im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Abciximab erreicht (4). Duda und Mitarbeiter konnten sogar nachweisen, dass eine initiale Kombinationstherapie mit Urokinase und Abciximab, trotz zu Beginn höherer Kosten auf Seiten der Kombinationstherapie, innerhalb von 3 Monaten durchschnittlich günstiger war als eine alleinige Behandlung mit Urokinase. Diese Ergebnisse begründen sich auf die höhere Überlebensrate ohne notwendige Amputation und Bypassoperation (22). Die ökonomischen Berechnungen basierten auf Daten der *PROMPT-Studie*.

#### 4.5 Aktuelle Routineuntersuchungen in der Gefäßdiagnostik

Im Rahmen des Langzeit-Follow-up, in welchem die Patienten der *PROMPT*- und *APART-Studie* auf potentiell erfolgte Restenosen und Reverschlüsse bzw. auf Offenheitsraten des initial therapierten Gefäßes nachuntersucht wurden, verwendete man hauptsächlich die farbcodierte Duplex-Sonographie (FKDS), die MR-Angiographie (MRA) und die konventionelle DSA. Sie stellen zum aktuellen Zeitpunkt die Standardverfahren in der Gefäßdiagnostik des arteriellen Systems im Bereich der unteren Extremität dar. Verschiedene Studien wurden dazu durchgeführt, um die Untersuchungsverfahren miteinander zu vergleichen und im klinischen Alltag Alternativen zur konventionellen DSA bereitzustellen. Die Vorteile der DSA liegen eindeutig bei den Möglichkeiten einer sofortigen Intervention mittels unterschiedlicher endoluminaler Revaskularisierungsverfahren sowie einer sehr hohen diagnostischen Spezifität. Diese wird zwischen 98,1 und 93,4% für die unterschiedlichen Segmente der unteren Extremität angegeben (87). Ihr Nachteil besteht in der Strahlenbelastung, dem hohen apparativen Aufwand und der Kontrastmittelbelastung nierengeschädigter Patienten sowie ihrer Invasivität und möglicher potentieller Komplikationen. Sowohl bei der MRA als auch bei der FKDS erfolgen die Untersuchungen ohne Strahlenbelastung. Des Weiteren ist die FKDS ohne größeren apparativen Aufwand mobil am Krankenbett durchführbar. Therapeutisch können jedoch beide Verfahren aktuell noch nicht eingesetzt werden und die Schwächen der FKDS bestehen vor allem im Bereich kleinvolumiger Gefäße mit niedrigen Flussgeschwindigkeiten (13). Für MR-Angiographien werden zur besseren Gefäßdarstellung ebenfalls Kontrastmittel eingesetzt und Metallimplantate (Metallstents, Hüft-, Knieendoprothesen) verschlechtern durch entstehende Artefakte die Beurteilbarkeit der entsprechenden Segmente.

Verglichen mit der DSA, dem „Gold-Standard“ in der Gefäßdarstellung im Bereich der unteren Extremität, wurde in einer Studie für die FKDS eine Sensitivität von 92%, eine Spezifität von 99%, ein positiver Vorhersagewert von 91% und eine negativer Vorhersagewert von 100% nachgewiesen (3). Weitere Studien belegen diese Werte (37, 51, 52). Gleiches gilt für die MRA. Hier konnten Stenosen und Verschlüsse mit einer Sensitivität von bis zu 100% und einer Spezifität für Stenosen und Verschlüsse in

---

Iliacalarterien von 98 – 94%, in Oberschenkelarterien von 98 – 94% und 95% - 94% in Unterschenkelarterien belegt werden. Die häufigsten falsch positive Werte für Okklusionen waren hier durch Metall-Stents in Iliacal- und Oberschenkelarterien bedingt (33, 87). Bei der Bewertung der Offenheitsrate in Bypassgefäßen wurden sogar Werte mit einer Sensitivität und Spezifität von bis zu 100% für die MRA veröffentlicht (6). Eine prospektive Studie aus dem Jahre 2004, in welcher die Patienten vor einer revaskularisierenden Intervention im Bereich der unteren Extremität sowohl einer FKDS und MRA als auch einer konventionellen DSA unterzogen wurden, schränkt die diagnostischen Fähigkeiten der MRA im Bereich der infrapoplitealen Segmente sowie die der FKDS bei tibialen Verkalkungen und sehr geringen Flussgeschwindigkeiten deutlich ein (31). Es wird also vorerst weiterhin auf die genaue Indikationsstellung der jeweiligen Untersuchung ankommen.

## 4.6 Bewertung der eigenen Ergebnisse

### 4.6.1 Statistische Vereinigung der beiden Urokinase-Gruppen

Um die beiden Urokinase+Abciximab-Gruppen der *PROMPT*- und *APART Studie* zur weiteren statistischen Auswertung zu einer gemeinsamen Behandlungsgruppe zusammenfügen zu können, wurden vorher – um so von gleichen Voraussetzungen ausgehen zu können – beide Gruppen mit den oben genannten Tests auf ihre Gleichheit überprüft. In allen Punkten der Baselinecharakteristik wie Alter, Geschlecht und kardiovaskuläre Risikofaktoren konnten zwischen den beiden Urokinase+Abciximab-Gruppen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Auch hinsichtlich der Anamnesedauer und der Verteilung der Verschlusslokalisationen unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander. Bezüglich der klinischen Klassifikation nach Rutherford waren die Gruppen sogar nahezu identisch (Rutherford IIb 95% vs. 96%,  $p = 1,0$  und Rutherford III 0 vs. 4%,  $p = 1,0$ ). Einen großen, jedoch nicht signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab es lediglich bei der Verschlusslänge, die in der Urokinase+Abciximab-Gruppe in der *APART-Studie* im Median bei 11,5 cm (5-30) und in der Urokinase+Abciximab-Gruppe in der *PROMPT-Studie* bei 15 cm (2-60) lag ( $p = 0,10$ ) lag. Dies könnte an dem höheren Anteil (22% vs. 10%) an verschlossenen Bypassgefäßen in der Urokinase+Abciximab-Gruppe der *PROMPT*-Gruppe liegen. Da bei Bypassgefäßen keine Kollateralen vorhanden sind, thrombosieren sie ab dem Verschlussgeschehen auf ganzer Strecke nach proximal. Die Verschlusslänge entspricht so mindestens der Länge des betroffenen Anteils bzw. des gesamten Bypasses. Typische Stenosestellen sind bei autogenen Bypässen häufig im Bereich des Bypasses selbst und bei nicht autogenen Bypässen meist im Bereich der proximalen bzw. distalen Anastome lokalisiert (63).

## **4.6.2 Initiale Lysetherapie der beiden Behandlungsgruppen Urokinase+Abciximab vs. Reteplase+Abciximab**

### **4.6.2.1 Verschlusscharakteristik und Verschlusslokalisation**

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, deren Verschlussymptomatik nicht länger als 60 Tage zurück lag. Die mediane Anamnesedauer war in beiden Gruppen mit 21 Tagen (1-60) in der Reteplase+Abciximab-Gruppe und 19 Tagen (1-60) in der Urokinase+Abciximab-Gruppe sehr ähnlich. In den meisten vergleichbaren Untersuchungen lag die Anamnesedauer durchschnittlich bei 14 Tagen oder sogar darunter (9, 49, 65).

Ebenfalls bestanden gleiche Voraussetzungen bei den vorbestehenden klinischen Beschwerden, die anhand der Klassifikation nach Rutherford für akute Extremitätenischämie (s.o.) eingeteilt wurden. So konnte die überwiegende Mehrzahl in das Stadium IIb eingegliedert werden (Reteplase+Abciximab 100%, Urokinase 96%).

Die Einteilung der Verschlusslokalisationen erfolgte in 4 Segmente beginnend mit den Iliacalgefäßen, Femoralgefäßen, Poplitealgefäßen bis hin zu den Bypassgefäßen. War der Übergang zweier Segmente betroffen, wurde das Verschlussereignis in dem Segment mit dem jeweils längsten Verschlussanteil bewertet. Hier wie auch in der Länge des jeweiligen Verschlussgeschehens bestand der größte Unterschied der Verschlusscharakteristik, in den sonst sehr homogenen Patientenpopulationen. In der Reteplase+Abciximab-Gruppe lokalisierten sich die Hälfte aller Verschlüsse in den Femoralarterien, wohingegen die Iliacalgefäße (6%), die Poplitealgefäße (26%) und die Bypassgefäße (18%) wesentlich geringer repräsentiert waren. Die am häufigsten betroffene Region in der Urokinase+Abciximab-Gruppe waren die Poplitealarterien mit 44% (Iliacalgefäße 14%, Femoralgefäße 23%, Bypassgefäße 19%). Ein signifikanter ( $p = 0,018$ ) Unterschied zeigte sich in der medianen Länge der Okklusionen, welche in der Urokinase+Abciximab-Gruppe mit 14,5 cm (2-60) länger als in der Reteplase+Abciximab-Gruppe mit 10 cm (2-40) war.

#### 4.6.2.2 Ergebnisse der Thrombolysetherapie

Initial wurde den Patienten Reteplase als Bolus von 0,5 IU / 10 cm Thrombuslänge und weiter als Pulsed-Spray-Infusion mit 1 IU / Stunde verabreicht. In der Urokinase+Abciximab-Gruppe applizierte man den Patienten Urokinase als Bolus von 25.000 IU / 10 cm Thrombuslänge und ebenfalls weiter als Pulsed-Spray-Infusion mit 4.000 IU / Minute. Diese verabreichten Dosen korrelieren mit angewendeten Dosierungen in anderen klinischen Studien (47, 59) und wurden den Ergebnissen von Dosisfindungsstudien angepasst (16, 60, 64). Drescher verwendete in einer Pilotstudie mit 15 Patienten nur die Hälfte der in der *APART-Studie* verwendeten Reteplasedosis und erreichte in Kombination mit Abciximab klinische Erfolgsraten von 93% (21).

Trotz einer geringeren Fibrin-Affinität von Reteplase und einer signifikant höheren medianen Verschlusslänge in der Urokinase+Abciximab-Gruppe war die Thrombolysegeschwindigkeit mit 120 Minuten (60-360) verglichen mit 205 Minuten (60-660) in der Reteplase+Abciximab-Gruppe, signifikant geringer ( $p = 0,001$ ). Eine Studie aus dem Jahre 1991 beschreibt sogar durchschnittliche Thrombolysezeiten mittels Pulsed-Spray-Applikation von Urokinase von  $65 \pm 28$  Minuten in nativen Arterien und  $93 \pm 38$  Minuten in Bypassgefäßen (86). Armon berichtet über mediane Thrombolysezeiten für Alteplase von 135 Minuten (35 - 1540) die im Bereich von Urokinase liegen (5) und Yusuf im Rahmen von Pulsed-Spray-Thrombolyse mit Alteplase von Lysezeiten von 195 Minuten (90 – 1260) (90), die eher im Bereich von Reteplase liegen. Gründe für die sich doch deutlich unterscheidenden Thrombolysezeiten könnten neben den Unterschieden in verschiedenen biochemischen Parametern auch die sich differierende Zusammensetzung der verschlossenen Gefäßabschnitte in den einzelnen Studien als auch die unterschiedlichen Merkmale der Zeitnahme, bei welchen eine Wiedereröffnung des Zielgefäßes vorlag, sein. Insgesamt muss angemerkt werden, dass derzeit nur wenige Daten über große vergleichbare Thrombolysestudien in peripheren Arterien der unteren Extremität zu Medikamentendosierungen, Korrelation von Thrombuslänge und Lysezeit sowie Lysezeit und Lysemedikament vorliegen.

Die Erfolgsrate der Revaskularisierung unterschied sich in unseren beiden Gruppen trotz signifikanter Unterschiede in medianer Thrombuslänge und Thrombolysezeit nur geringfügig. So konnte in der Urokinase+Abciximab-Gruppe, verglichen mit der Reteplase+Abciximab-Gruppe, eine gute Revaskularisierung ( $> 90\%$ ) bei 63% zu 68% ( $p = 0,70$ ), ein moderates Ergebnis (51 – 89%) bei 22% zu 18% ( $p = 0,65$ ) und eine Revaskularisation unter 50% bei 15% zu 14% ( $p = 1,0$ ) erreicht werden. Auch die Anzahl der primären Therapieversager, deren Gefäße im Rahmen der Behandlung nicht wieder eröffnet werden konnten, waren nahezu identisch (Urokinase+Abciximab 9%, Reteplase+Abciximab 8%,  $p = 1,0$ ).

Da nach unserem Wissen die *APART-Studie* derzeit die einzige durchgeführte prospektive, randomisierte Studie ist, die die Lysemedikamente Reteplase und Urokinase miteinander verglichen hat, liegen keine entsprechenden Vergleichsdaten vor. Urokinase wurde jedoch in den letzten 20 Jahren in unterschiedlichen Studien allein oder mit anderen Lysetherapeutika getestet. Keine andere Studie außer der *PROMPT-Studie* untersuchte zum aktuellen Zeitpunkt Urokinase in Kombination mit Abciximab bei peripheren arteriellen Verschlüssen. Es wurde eine Thrombolyserate ohne adjuvante Therapien in Kombination mit Abciximab bei 66% und ohne Abciximab bei 70% erzielt. In der aktuellen Literatur liegen initiale Revaskularisierungsdaten für Urokinase ohne Abciximab vor, die zwischen 98% unter Pulsed-Spray-Technik (8), 79,7% (65), 72% (9) und 60% unter high-dose (6.000 IU/min) r-Urokinase (64) liegen. Für Reteplase gibt es einige Daten, die in Kombination mit Abciximab eruiert wurden. Bei durchgeführten Studien mit 40 oder mehr Patienten liegen Zahlen vor, die initiale Erfolgsraten von 86,7% unter Reteplase 0,5 IU/h (16) und 80% unter Reteplase 0,5 IU/h bzw. 1,0 IU/h in Kombination mit Abciximab (34, 57) belegen. Im Rahmen von Untersuchungen mit sehr kleinen Patientenzahlen von 15 Stück finden sich für Reteplase in Kombination von Abciximab sogar initiale Erfolgsraten zwischen 100% und 93% (21, 72). Studien, die andere Fibrinolytika auf ihre initiale Erfolgsrate der Revaskularisation untersuchten, liegen ebenfalls in einem Bereich zwischen 85% und 65% (5, 36).

Große Probleme in der Vergleichbarkeit der gesamten Daten resultieren neben den jeweils verwendeten Thrombolytika und den differierenden Studienpopulationen aus den unterschiedlichen Untersuchungskriterien. Viele Studien schlossen in ihre

Untersuchungen nur Patienten ein, deren Verschlussereignis weniger als 14 Tage zurück lag. Die einen verwenden Pulsed-Spray-Infusionen, andere applizieren das Thrombolytikum kontinuierlich und wiederum andere verwenden keinen GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Hemmer. Eine der möglicherweise gewichtigsten Ursachen für die variierenden Erfolgsraten liegt in der Definition der Erfolgskriterien. So werden Werte von > 90%, > 95% oder sogar die komplette Lyse des Thrombus als Voraussetzung für den Lyseerfolg angegeben.

Ein gutes Revaskularisierungsergebnis mit alleiniger Thrombolyse war in der Reteplase+Abciximab-Gruppe lediglich bei 14% und in der Urokinase-Gruppe lediglich bei 13% ( $p = 1,0$ ) erreicht worden. Zeigten sich nach der Lysetherapie für den akuten Verschluss verantwortliche, vorbestehende Engstellen, wurden diese unter dem Einsatz adjuvanter Therapien behandelt (Reteplase+Abciximab 86%, Urokinase+Abciximab 87%,  $p = 1,0$ ). Die in beiden Gruppen am häufigsten verwendete adjuvante Therapie war die PTA (Reteplase+Abciximab 65% vs. Urokinase+Abciximab 32%,  $p = 0,35$ ). Zusätzlich wurde die PTA in beiden Gruppen in Kombination mit Stentimplantationen und/oder Thrombaspirationen eingesetzt. Die Anzahl der notwendigen adjuvanten Therapien im Rahmen von Thrombolysetherapien korrelieren gut mit den veröffentlichten Daten in der Vergleichsliteratur. Hier werden für die Verwendung adjuvanter Therapien Zahlen zwischen 96% und 85% angegeben (36, 86).

#### **4.6.2.3 Komplikationen der initialen Lysetherapie**

In der Reteplase+Abciximab-Gruppe zeigten 5 der Patienten (10%) eine Thrombolyse assoziierte Major-Blutungskomplikation, wovon 3 Patienten (6%) retroperitoneale Blutungen und 2 Patienten (4%) Blutungen in der Leistenregion mit einem Hb-Abfall von  $\geq 5$  g/dl entwickelten. In der Urokinase+Abciximab-Gruppe waren es 4 Patienten (6%) mit Major-Blutungskomplikationen. Die Blutungen lokalisierten sich hier bei 2 Patienten (3%) retroperitoneal, und jeweils bei 1 Patienten (1%) inguinal bzw. in die Bauchwand. Major-Blutungskomplikationen waren zwar in der Reteplase+Abciximab-Gruppe häufiger, sie unterschied sich jedoch nicht signifikant ( $p = 0,49$ ). Es traten in

keiner der beiden Gruppen unter der Therapie intrakranielle Blutungen auf. Erythrozytenkonzentrate mussten in jeder Gruppe jeweils 4 Patienten transfundiert werden. Zwei 2004 veröffentlichte Studien, darunter die *RELAX-Studie*, die mittels Reteplase+Abciximab durchgeführt wurden, geben eine Major-Komplikationsrate von jeweils 20% an (34, 57). Die Vergleichsgruppe der *RELAX-Studie*, die mit Reteplase ohne Abciximab behandelt wurde, hatte eine etwas, jedoch nicht signifikant geringere Major-Komplikationsrate von 15%. Beide Werte übersteigen die Major-Komplikationsrate der Reteplase+Abciximab- und Urokinase+Abciximab-Gruppe der *APART-* und *PROMPT-Studie* um ein Vielfaches. Dies könnte mit der verwendeten Pulsed-Spray-Applikation in der *APART-* und *PROMPT-Studie* assoziiert sein, da mittels Pulsed-Spray-Lyse - wie bereits unter 4.2.1.3 erläutert - für die Thrombus-Auflösung signifikant geringere Zeiten benötigt werden und sich die Sicherheit erhöht. Daten aus anderen Urokinase-Studien bekräftigen diese These, da sowohl Bookstein (8) als auch Valji (86) im Rahmen von Pulsed-Spray-Thrombolysen lediglich Major-Komplikationsraten von 4% bzw. 4,1% beschreiben, wobei im Rahmen dieser Major-Komplikationen ebenfalls keine intrakraniellen Blutungen auftraten. Große Untersuchungen mit Urokinase ohne Pulsed-Spray-Infusion, wie die *TOPAS-Studie*, zeigten mit 12,5% deutlich höhere Major-Komplikationsraten, wobei auch intrakranielle Blutungen (1,6%) berichtet wurden.

Obwohl die bestehende Differenz der Major-Komplikationsraten, die im Rahmen der *APART-* und *PROMPT-Studie* aufgetreten sind, nicht signifikant ist, wird bei den Minor-Komplikationen ein anderes Bild deutlich. Es waren durch die Thrombolysetherapie in der Reteplase+Abciximab-Gruppe signifikant häufiger Minorkomplikationen aufgetreten (48% vs. 17%,  $p = 0,0005$ ). Hiervon traten signifikant häufiger Leistenhämatome (22% vs. 3%,  $p = 0,002$ ) und retroperitoneale Blutungen (8% vs. 0%,  $p = 0,03$ ) auf. Deutlich gehäuft, jedoch nicht signifikant vermehrt, konnten in der Reteplase+Abciximab-Gruppe distale Embolien festgestellt werden. Chirurgische Interventionen im Sinne von Maßnahmen der Blutstillung (1 retroperitoneale Blutung und 1 Blutung im Bereich der Bauchwand) waren lediglich bei 3% der Patienten in der Urokinase+Abciximab-Gruppe notwendig. Möglicherweise ist das vermehrte Auftreten von Komplikationen in der Reteplase+Abciximab-Gruppe auf eine nicht optimale Dosierung des Fibrinolytikums zurückzuführen. Es liegen so gut wie keine Daten aus

Dosisfindungs-Studien bezüglich einer idealen Dosierung für Reteplase bei lokalen intraarteriellen Lysetherapien in distalen Extremitäten vor. Was die zu verwendende Dosis betrifft, ist Urokinase deutlich besser untersucht (64).

Bei klinisch fast gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Revaskularisierungsrate in beiden Behandlungsgruppen liegt der Vorteil von Urokinase in der Lysegeschwindigkeit, der signifikant weniger aufgetretenen Minor-Komplikationsrate und den weniger aufgetretenen Major-Komplikationen.

Es sind im Vergleich zu den in der *PROMPT*- und *APART-Studie* verwendeten Thrombolytika Reteplase und Urokinase nur wenige Referenzstudien vorhanden, die diese Medikamente mit anderen Lysemedikamenten im Bereich der unteren Extremität vergleichen könnten. Ouriel und Mitarbeiter verglichen 2000 in einer retrospektiven Studie (58) Urokinase mit einem rekombinanten Gewebe-Plasminogen-Aktivator (rt-PA), um mehr über lysebedingte Komplikationen zu erfahren. Sie fanden heraus, dass sich in der Urokinase-Gruppe signifikant weniger Leistenhämatome oder intrakranielle Blutungen entwickelten (21,9% vs. 43,8%;  $p = 0,001$  und 0,6% vs. 2,8%;  $p = 0,031$ ). Auch blutungsbedingte Transfusionen waren mit 12,4% zu 22,2% in der Urokinase-Gruppe signifikant ( $p = 0,004$ ) vermindert. Armon führte 1997 ebenfalls eine Studie durch, die die Lysetherapie mit rt-PA auf seine Sicherheit untersuchte (5). Hierbei traten 7% Major- und 24% Minor-Komplikationen auf. In einer Pilot-Studie mit lediglich 13 Patienten wurde 2002 Tenecteplase, ein modifizierter, rekombinanter humaner Gewebe-Plasminogen-Aktivator, auf dessen Möglichkeiten und Risikoprofil getestet (12). Dabei traten Major-Blutungskomplikationen in 5,5% der Fälle, jedoch keine Minor-Komplikationen und intrakranielle Blutungen auf.

Die Entwicklung von Leistenhämatomen durch Blutungen aus der Punktionsstelle ist allerdings von vielen anderen Faktoren abhängig und kann nicht nur auf das verwendete Thrombolytikum zurückgeführt werden. So müssen u.a. Einflussgrößen wie die Intensität der Heparinisierung, Größe der verwendeten Schleuse und Entfernungszeitpunkt der Schleuse berücksichtigt werden. *Kunert et al.* konnten beispielsweise in einer 2004 publizierten, an 267 Patienten durchgeführten prospektiven, randomisierten Studie nachweisen, dass nach Schleusenentfernung bei längerer Schleusenliegezeit ( $15 \pm 3$  Stunden) signifikant weniger Leistenhämatome und Nachblutungen auftraten als bei kurzer Schleusenliegezeit ( $6 \pm 2$  Stunden). Des

Weiteren kam es in der Untersuchung signifikant seltener zum Auftreten eines Aneurysma spuriums. In dieser Studie wurde nach erfolgreicher PTCA für 6 Stunden kein Heparin appliziert, wobei in einer Gruppe nach 6 Stunden Heparinpause eine Heparindauerinfusion von 10 IE/Kg Körpergewicht/h zur Thromboseprophylaxe eingeleitet wurde. Das verminderte Auftreten dieser Komplikationen wurde u.a. auf die hoch signifikant niedrigere Heparin-Antikoagulation (bewertet durch PTT und TPZ) bei längerer Schleusenliegezeit zurückgeführt (43). So könnten die Blutungsereignisse sowohl in der Reteplase+Abciximab- als auch in der Urokinase+Abciximab-Gruppe durch eine zeitliche Optimierung der Schleusenentfernung und der Beendigung der Heparinisierung reduziert werden. In beiden Gruppen wurde die Schleuse unter PTT wirksamer, weiter laufender Heparintherapie gezogen. Die anschließende Blutstillung erfolgte mittels perkutanem Closer.

#### 4.6.3 Follow-up

Nahezu alle publizierten Daten in der Literatur beziehen sich auf die Darstellung initialer Ergebnisse oder auf Follow-up-Zeiträume zwischen 30 Tagen und 12 Monaten (65, 66, 77). Deshalb sind so gut wie keine Ergebnisse über einen längeren Zeitraum als 1 Jahr bei Revaskularisierungen mittels Thrombolysen bekannt.

Das durchschnittliche Langzeit-Follow-up in der *PROMPT*- und *APART*-Studie liegt in der Reteplase+Abciximab-Gruppe bei etwa 24 Monaten ( $750 \pm 208$  Tage) und das der Urokinase bei etwa 36 Monaten ( $1127 \pm 208$  Tage). Bis zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up gingen in der Reteplase+Abciximab-Gruppe 1 Patient (2%) und in der Urokinase+Abciximab-Gruppe 13 Patienten (19%) verloren. Der weitaus höhere Prozentsatz in der Urokinase+Abciximab-Gruppe kann hier durch den längeren durchschnittlichen Beobachtungszeitraum erklärt werden. Verstorben sind in der Reteplase+Abciximab-Gruppe 4 Patienten (8%) und in der Urokinase+Abciximab-Gruppe 9 Patienten (13%). In jeder Gruppe verstarben etwa 50% der Patienten an den Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Mortalitätsrate in einer von *Breukink* veröffentlichten Thrombolysiestudie ohne Pulsed-Spray-Applikation und ohne Abciximab lag mit 30% nach 36 Monaten deutlich höher (9).

Die Amputationsrate lag sowohl in der Reteplase+Abciximab-Gruppe als auch in der Urokinase+Abciximab-Gruppe bei 4%. Wie in der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 9) dargestellt, erfolgten alle Amputationen innerhalb der ersten 5 Wochen. Vernachlässigt man die Zehenamputationen in beiden Studien (1 in der Reteplase+Abciximab-Gruppe, 2 in der Urokinase+Abciximab-Gruppe), musste in jeder Gruppe bis zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up lediglich eine Oberschenkelamputation (Major-Amputation) durchgeführt werden. Die Publikation der *TOPAS-Studie* 1998, in welcher Lysebehandlungen mittels Urokinase mit offenen chirurgischen Revaskularisationsverfahren verglichen wurden, berichtet von Daten über das amputationsfreie Überleben in der Urokinase-Gruppe von 71,8% und in der Chirurgie-Gruppe von 74,8% ( $p = 0,43$ ) nach 6 Monaten und von 65% vs. 69,9% ( $p = 0,23$ ) nach 12 Monaten (65). Hier scheint die chirurgische Revaskularisation, was das amputationsfreie Überleben betrifft, im Vergleich zu Thrombolyseverfahren mit Urokinase etwas favorisiert zu sein. Die in der *TOPAS-Studie* durchgeführten Lysetherapien mit Urokinase als Fibrinolytikum erfolgten jedoch nicht in Kombination mit einem Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitor. In einer 2004 veröffentlichten retrospektiven Studie über Lysetherapien mittels Urokinase – ebenfalls ohne Abciximab und ohne Pulsed-Spray-Infusion – wurden Amputationsraten von 8% bereits während des stationären Aufenthalts beschrieben. Hier waren nach 36 Monaten noch 83% der Patienten amputationsfrei (9). Wie in der *RELAX-Studie* dargestellt, verringert eine Kombinationstherapie mit Abciximab im Vergleich zu einer Therapie ohne Abciximab die Rate der distalen Embolien (5% vs. 31%) (57). Amputationen stellen typische Komplikationen infolge peripherer Embolisierungen im Rahmen von Lysetherapien dar. So kann die sehr niedrige Amputationsrate in der *PROMPT-* und *APART-Studie* möglicherweise auf die verminderte Anzahl an aufgetretenen distalen Embolien – bedingt durch die Kombinationstherapie mit Abciximab – zurückgeführt werden. Ebenfalls spielt der postinterventionelle Ausstrom der Unterschenkelgefäße bezüglich der Amputationsrate eine entscheidende Rolle.

Erneute Verschlüsse des initial wiedereröffneten Gefäßes zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up erfolgten in der Reteplase+Abciximab-Gruppe bei 48% sowie bei 45% in der Urokinase+Abciximab-Gruppe. Auch hier können keine wesentlichen Unterschiede

zwischen den Gruppen festgestellt werden. An Vergleichsergebnissen über Reverschlussereignisse nach einem Zeitraum von 24 bis 36 Monaten liegen zum aktuellen Zeitpunkt lediglich Zahlen einer Studie vor, die rt-PA mittels Pulsed-Spray- und als „low-dose-Infusion“ appliziert verglichen. Es wird eine kumulative Offenheitsrate nach 30 Monaten von 72% berichtet (5). Die Gefäßsegmente, die am häufigsten von einer erneuten Gefäßobliteration betroffen waren, waren in beiden Gruppen die Femoralgefäße und Bypassgefäße. In der Reteplase+Abciximab-Gruppe reokkludierten von den initial wiedereröffneten Femoralgefäßen 62% innerhalb von durchschnittlich 24 Monaten und in der Urokinase+Abciximab-Gruppe 73% innerhalb von durchschnittlich 36 Monaten. Initial revaskularisierte Bypassgefäße waren in der Urokinase+Abciximab-Gruppe nach durchschnittlich 36 Monaten bereits zu 82% wieder verschlossen. In der Reteplase+Abciximab-Gruppe obliterierten innerhalb von durchschnittlich 24 Monaten 44% aller revaskularisierten Bypässe. Die Iliacalgefäße (33% vs. 20%) und Poplitealgefäße (31% vs. 25%) waren von einer Reokklusion weitaus seltener betroffen. Nehler und Mitarbeiter publizierten 2003 Zahlen, die die dargestellten Reverschlusszahlen in Bypassgefäßen bekräftigen. Hier lagen, bei initialer Thrombolysetherapie der verschlossenen Bypässe, die Offenheitsraten nach 1 Jahr bei 32% bzw. nach 5 Jahren lediglich noch bei 19% (49). Somit haben verschlossene Femoralarterien und Bypassgefäße nach erfolgter Revaskularisierung im Vergleich zu den anderen untersuchten Segmenten prognostisch verminderte Erfolgsaussichten, was die Offenheitsrate betrifft. Dies ist allerdings auf eine wesentlich höhere Restenoserate in diesen Gefäßabschnitten zurückzuführen.

Die Revaskularisierung der wieder verschlossenen Gefäße erfolgte in der Reteplase+Abciximab-Gruppe bei 68% und in der Urokinase+Abciximab-Gruppe bei 69%, hiervon in der Reteplase+Abciximab-Gruppe 47% gefäßchirurgisch und 53% radiologisch interventionell sowie in der Urokinase+Abciximab-Gruppe 30% gefäßchirurgisch und 70% radiologisch interventionell. Konservativ ohne erneute Revaskularisierung wurden in der Reteplase+Abciximab-Gruppe 32% und in der Urokinase+Abciximab-Gruppe 31% weiter behandelt.

Was die Zahl der mittels Kaplan-Meier-Methode dargestellten chirurgischen Interventionen inklusive Amputationen (Abbildung 10) und die Gefäßoffenheitsrate (Abbildung 11) zu den jeweiligen Zeitpunkten betrifft, konnten zwischen den beiden

Behandlungsgruppen ebenfalls keine großen Unterschiede festgestellt werden. In der Reteplase+Abciximab-Gruppe waren nach 2 Jahren etwas weniger Patienten am Leben, als in der Urokinase+Abciximab-Gruppe (Abbildung 12). Dass – wie in Abbildung 12 dargestellt – die Überlebensrate nach 5 Jahren in der Reteplase+Abciximab-Gruppe deutlich höher ist, ist auf das längere durchschnittliche Follow-up in der Urokinase+Abciximab-Gruppe zurückzuführen. Um aussagekräftige Schlüsse über die aufgeführten Langzeitdaten ziehen zu können, fehlen in der aktuellen Literatur jedoch Daten, die über längere Beobachtungszeiträume nach Thrombolyse-Kombinationstherapien bei peripheren arteriellen Verschlüssen mit Abciximab berichten.

Bei der hier dargestellten Untersuchung sind diverse Limitationen zu beachten:

Die *APART-Studie* ist aktuell die einzige uns bekannte prospektive, randomisiert durchgeführte Studie, die Fibrinolysetherapien mit den Medikamenten Urokinase und Reteplase bei akuten peripheren arteriellen Verschlüssen in Gefäßen der unteren Extremität vergleicht. Hinzu kommt aber, dass in beiden Gruppen das jeweilige Medikament nicht einzeln, sondern in Kombination mit einem Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitor (Abciximab) getestet wurde, wodurch Urokinase und Reteplase nicht direkt miteinander verglichen werden können. Weiter wird die Bewertung der Studie durch das Fehlen vorangegangener Dosis-Findungs-Studien limitiert. So ist gut möglich, dass im Rahmen der Studienplanung nicht die optimale Dosierung der Medikamente gewählt wurde. Auch die äußerst niedrige Anzahl an Amputationen, die auf das verminderte Auftreten von peripheren Embolisationen während der Kombinationstherapie mit Abciximab zurückgeführt wird, kann hier nur eingeschränkt bewertet werden. Es fehlt in der *APART-Studie* eine reine Kontrollgruppe, die ohne Glycoprotein-IIb/IIIa-Hemmer behandelt wurde.

## 4.7 Schlussfolgerungen

Die durchgeführten Studien zeigten, dass es hinsichtlich der Anzahl der erfolgreichen Revaskularisierungen zwischen der Reteplase+Abciximab-Gruppe und der Urokinase+Abciximab-Gruppe keine wesentlichen Unterschiede gab. In beiden Behandlungsgruppen wurde in der Mehrzahl der Fälle die Thrombolysetherapie mit adjuvanten Therapien wie PTA, Stentimplantation und Thrombaspiration kombiniert. Die Thrombolysegeschwindigkeit war jedoch unter der Kombinationstherapie von Urokinase mit Abciximab signifikant höher, obwohl die mediane Verschlusslänge in dieser Gruppe signifikant größer war. Des Weiteren traten in der Urokinase+Abciximab-Gruppe weniger Major-Komplikationen und signifikant weniger Minor-Komplikationen auf. Die Amputationsrate war mit einer Major-Amputation (Oberschenkelamputation) in jeder Gruppe insgesamt sehr niedrig.

Betrachtet man die Methodik, die in der *APART*- und *PROMPT*-Studie angewendet wurde, so zeigt sich im Vergleich zu anderen Thrombolyse-Studien, dass mittels Pulsed-Spray-Thrombolyse schnellere Thrombolysegeschwindigkeiten erzielt werden können. In Kombination mit Abciximab traten weniger distale Embolisationen auf, was wiederum einen positiven Effekt auf die postinterventionelle Amputationsrate hatte.

Im Vergleich zu anderen Vorgehensweisen bei der Behandlung akuter arterieller Verschlüsse der unteren Extremitäten wurde eine nahezu gleiche Erfolgsrate erzielt. Die Komplikationsraten lagen bei anderen Vorgehensweisen gleich hoch oder sogar höher. Ebenfalls traten bei einer höheren Revaskularisationsgeschwindigkeit in der Reteplase+Abciximab- und Urokinase+Abciximab-Gruppe weniger Amputationen auf. Dies ist ein sehr wichtiger Punkt, da Amputationen infolge peripherer Embolisationen während der Thrombolysebehandlung eine typische Komplikation darstellen. Die Abhängigkeit der Amputationen von den peripheren Embolisationen im Rahmen der Lysetherapie wird daran deutlich, dass die wenigen Amputationen in der *APART*- und *PROMPT*-Studie lediglich innerhalb der ersten 5 Wochen durchgeführt werden mussten. Verglichen mit chirurgischen Revaskularisationsverfahren zeigen verschiedene Thrombolyse-Studien eine geringere Mortalitäts- und Morbiditätsrate bei Thrombolyseverfahren. Des Weiteren können primäre Revaskularisierungen, die mittels

radiologisch interventioneller Thrombolyse in Kombination mit PTA und/oder Stentimplantation durchgeführt werden, die Anzahl der notwendigen chirurgischen Interventionen deutlich senken.

Im Rahmen des Langzeit-Follow-up unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen in ihrem Outcome nicht wesentlich voneinander. Reverschlüsse traten in beiden Gruppen in der A. femoralis superficialis und in Bypassgefäßen öfter auf als in den Iliacal- und Poplitealgefäßen. Diese Problematik ist auf das häufigere Auftreten von Restenosen in der A.femoralis superficialis und in Bypassgefäßen zurückzuführen. Die Überlebensrate wurde jedoch durch keine der beiden Therapieverfahren verbessert.

Reteplase und Urokinase scheinen in peripheren Arterien der unteren Extremität mittels Pulsed-Spray-Applikation verabreicht effektive und sichere Thrombolysemedikamente zu sein, die in Kombination mit Abciximab die postinterventionelle Amputationsrate, im Vergleich zu anderen Therapien, zumindest mittelfristig deutlich senken. Da die Kombinationstherapie von Urokinase mit Abciximab signifikant schneller und mit einer geringeren Komplikationsrate verbunden war, ist aufgrund der vorliegenden Untersuchungen diese Behandlung zu bevorzugen.

Vor dem breiten Einsatz von Reteplase und Urokinase in Kombination mit Abciximab in der Behandlung akuter arterieller Gefäßverschlüsse der unteren Extremität, müssen die beschriebenen Ergebnisse jedoch durch größere, prospektive, randomisiert durchgeführte Studien bestätigt werden. Weiterhin sind entsprechende Dosis-Findungs-Studien anzustreben.

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen der *PROMPT-Studie* (Platelet Receptor Antibodies in Orders to Manage Peripheral Artery Thrombosis) wurden zwischen 1998 und 1999 bei insgesamt 70 Patienten (m 39/ w 31) akute periphere arterielle Verschlüsse der unteren Extremitäten mittels Pulsed-Spray-Thrombolyse behandelt. 50 Patienten mit einem medianen Alter von 68,5 Jahre (28–86 Jahre) erhielten die Studienmedikation Urokinase und Abciximab (Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist). Die 20 Patienten der Kontrollgruppe mit einem medianen Alter von 67,5 Jahren (40-85 Jahre) behandelte man im Vergleich zur Hauptgruppe mit Urokinase und einem Placebopräparat (0,9% NaCl). Von 2000 bis 2002 wurde die *APART-Studie* (Antibodies of Platelet Receptors and Retepase for Thrombolysis in Peripheral Arteries) mit ebenfalls 70 Patienten (m 43/ w 27) durchgeführt. Hier wurden die 50 Patienten mit einem medianen Alter von 67 (23-88 Jahre) ebenfalls in Pulsed-Spray-Technik mittels Reteplase und Abciximab und die 20 Patienten der Kontrollgruppe mit einem medianen Alter von 65 Jahren (38-88) mittels Urokinase und Abciximab behandelt. Die *APART-Studie* wurde konzipiert, um das neuere Fibrinolytikum Reteplase mit Urokinase in Kombination mit einem Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten zu vergleichen. Da die Kombinationstherapie mit Abciximab in der *PROMPT-Studie* deutliche Behandlungsvorteile zeigte, applizierte man im Rahmen der Thrombolysetherapie den Patienten beider Gruppen der *APART-Studie* additiv Abciximab. In beiden Studien wurde das gleiche Studiendesign mit dem Ziel des späteren Datenpoolings verwendet. Vor der Vereinigung der Urokinase+Abciximab-Gruppen beider Studien zu einer Behandlungsgruppe testete man die Baseline-Characteristics auf ihre Gleichheit. So konnte die Datenanalyse mit einer gemeinsamen Urokinase+Abciximab- (n = 70) und einer Reteplase+Abciximab-Behandlungsgruppe (n = 50) durchgeführt werden. Die Kontrollgruppe (Urokinase+Placebo) der *PROMPT-Studie* hatte für die Datenanalyse keine Relevanz und wurde nicht berücksichtigt.

Hinsichtlich der Anzahl der erfolgreichen Revaskularisierungen konnte zwischen der Reteplase+Abciximab (R+A)-Gruppe und der Urokinase+Abciximab (U+A)-Gruppe kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden. Ebenfalls ausgeglichen war die Rate

der primären Therapieversager mit 8% in der R+A- und 9% in der U+A-Gruppe ( $p = 1,0$ ). Die mediane Lysedauer unterschied sich bei 205 min (60-660 min) in der R+A-Gruppe und 120 min (60-360 min) in der U+A-Gruppe signifikant ( $p = 0,001$ ), wobei die mediane Verschlusslänge in der U+A-Gruppe signifikant (14,5 cm (2-60 cm)) vs. 10 cm (2-40 cm);  $p = 0,018$ ) länger war. In beiden Gruppen wurden adjuvante Therapien wie PTA, Stentimplantation und Thrombaspiration verwendet (R+A 86% vs. U+A 87%;  $p = 1,0$ ).

Major-Komplikationen (peri- oder postinterventioneller Hb-Abfall von  $\geq 5$ g/dl und intrakranielle Blutungen) traten in der R+A-Gruppe mit 10% häufiger auf als in der U+A-Gruppe (6%). Es wurden in beiden Gruppen keine intrakraniellen Blutungen beobachtet. Minor-Komplikationen unterschieden sich in den Gruppen mit 48% in der R+A-Gruppe und 17% in der U+A-Gruppe signifikant ( $p = 0,0005$ ) voneinander. Hier traten in der R+A-Gruppe mit 8% vs. 0% signifikant ( $p = 0,03$ ) häufiger retroperitoneale Blutungen, mit 22% vs. 3% signifikant ( $p = 0,002$ ) häufiger Leistenhämatome und mit 22% vs. 9% ( $p = 0,06$ ) häufiger distale Embolisationen auf.

Das durchschnittliche Follow-up betrug in der R+A-Gruppe  $750 \pm 208$  Tage und in der U+A-Gruppe  $1127 \pm 443$  Tage. In diesem Zeitraum verstarben in der R+A-Gruppe 8% und in der U+A-Gruppe 13% der Patienten. Bezüglich der Langzeitergebnisse unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen in ihrem Outcome nicht wesentlich voneinander. In beiden Gruppen musste jeweils 1 Major-Amputation (Oberschenkel) durchgeführt werden. Die Amputationen ereigneten sich in den ersten 5 Wochen. Die Gefäßnachuntersuchungen erfolgten mittels farbkodierter Duplex-Sonographie, Kernspinnresonanz- und konventioneller Angiographie.

Zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-up ereigneten sich in der R+A-Gruppe insgesamt 48% und in der U+A-Gruppe 45% Reverschlüsse. Es reokkludierten in der R+A-Gruppe 62% und in der U+A-Gruppe 73% der initial eröffneten Femoralgefäße sowie 44% der Bypassgefäße in der R+A- und 88% in der U+A-Gruppe. Iliacal- und Poplitealgefäße waren deutlich seltener betroffen. Die Revaskularisierung der erneut verschlossenen Gefäße erfolgte in der R+A-Gruppe bei 68% (47% gefäßchirurgisch, 53% radiologisch interventionell) und in der U+A-Gruppe bei 69% (30% gefäßchirurgisch, 70% radiologisch interventionell).

Durch die vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sowohl Thrombolysetherapien mit Reteplase als auch mit Urokinase in Kombination mit Abciximab - mittels Pulsed-Spray-Infusion appliziert - bei Verschlüssen in peripheren Arterien der unteren Extremität effektiv und sicher sind. Da die Kombinationstherapie mit Urokinase+Abciximab im Vergleich zu Reteplase+Abciximab signifikant schneller und mit weniger Komplikationen verbunden ist, ist aufgrund der vorliegenden Untersuchungen diese Behandlung zu bevorzugen. In beiden Behandlungsgruppen lag die Amputationsrate deutlich unter den angegebenen Werten in der aktuellen Literatur. Die niedrige Amputationsrate könnte Abciximab zugeschrieben werden. Diese Ergebnisse müssen allerdings zukünftig durch größere prospektive, randomisierte Studien bestätigt werden.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Adgey, A. A. (1998)  
An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors  
*Am. Heart J.*, 135, S43-S55
2. Alexander, K. (1993)  
Alexander Gefäßkrankheiten  
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
3. Aly, S., Jenkins, M. P., Zaidi, F. H., Coleridge Smith, P. D., Bishop, C. C. (1998)  
Duplex scanning and effect of multisegmental arterial disease on its accuracy in lower limb arteries  
*Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 16, 345-349
4. Antman, E. M., Giugliano, R. P., Gibson, C. M., McCabe, C. H., Coussement, P., Kleiman, N. S., Vahanian, A., Adgey, A. A., Menown, I., Rupprecht, H. J., Van der, W. R., Ducas, J., Scherer, J., Anderson, K., Van de, W. F., Braunwald, E. (1999)  
Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 14 trial. The TIMI 14 Investigators  
*Circulation*, 99, 2720-2732
5. Armon, M. P., Yusuf, S. W., Whitaker, S. C., Gregson, R. H., Wenham, P. W., Hopkinson, B. R. (1997)  
Results of 100 cases of pulse-spray thrombolysis for acute and subacute leg ischaemia  
*Br. J. Surg.*, 84, 47-50
6. Bertschinger, K., Cassina, P. C., Debatin, J. F., Ruehm, S. G. (2001)  
Surveillance of peripheral arterial bypass grafts with three-dimensional MR angiography: comparison with digital subtraction angiography  
*AJR Am. J. Roentgenol.*, 176, 215-220
7. Bode, C., Nordt, T. K., Peter, K., Smalling, R. W., Runge, M. S., Kubler, W. (1996)  
Patency trials with reteplase (r-PA): what do they tell us?  
*Am. J. Cardiol.*, 78, 16-19

8. Bookstein, J. J., Fellmeth, B., Roberts, A., Valji, K., Davis, G., Machado, T. (1989)  
Pulsed-spray pharmacomechanical thrombolysis: preliminary clinical results  
*AJR Am. J. Roentgenol.*, 152, 1097-1100
  
9. Breukink, S. O., Vrouwenraets, B. C., Davies, G. A., Voorwinde, A., van Dorp, T. A., Butzelaar, R. M. (2004)  
Thrombolysis as initial treatment of peripheral native artery and bypass graft occlusions in a general community hospital  
*Ann. Vasc. Surg.*, 18, 314-320
  
10. Bühling K.J., Lepenies J., Witt K. (2000)  
Allgemeine und spezielle Pathologie  
Urban und Fischer Verlag, München, Jena
  
11. Burgis, E. (2000)  
Allgemeine und spezielle Pharmakologie  
Urban & Fischer, München, Jena
  
12. Burkart, D. J., Borsa, J. J., Anthony, J. P., Thurlo, S. R. (2002)  
Thrombolysis of occluded peripheral arteries and veins with tenecteplase: a pilot study  
*J. Vasc. Interv. Radiol.*, 13, 1099-1102
  
13. Burns, P. N. (1994)  
Ultrasound contrast agents in radiological diagnosis  
*Radiol. Med. (Torino)*, 87, 71-82
  
14. Califf, R. M., Lincoff, A. M., Tchong, J. E., Topol, E. J. (1995)  
An overview of the results of the EPIC trial  
*Eur. Heart J.*, 16 Suppl L, 43-49
  
15. Carter, S. A., Hamel, E. R., Paterson, J. M., Snow, C. J., Mymin, D. (1989)  
Walking ability and ankle systolic pressures: observations in patients with intermittent claudication in a short-term walking exercise program  
*J. Vasc. Surg.*, 10, 642-649
  
16. Castaneda, F., Swischuk, J. L., Li, R., Young, K., Smouse, B., Brady, T. (2002)  
Declining-dose study of reteplase treatment for lower extremity arterial occlusions  
*J. Vasc. Interv. Radiol.*, 13, 1093-1098

17. Cottet, J. und Lenoir, M. (1992)  
Two thousand years of historical study on the words atheroma, atheromatosis, atherosclerosis, arteriosclerosis  
Bull. Acad. Natl. Med., 176, 1385-1390
18. Darbeau, M. Z., Lutz, R. J., Collins, W. E. (2000)  
Simulated lipoprotein transport in the wall of branched arteries  
ASAIO J., 46, 669-678
19. Do, D. D. und Mahler, F. (2000)  
Progress in endovascular therapy of peripheral arteries  
Schweiz. Rundsch. Med. Prax., 89, 1105-1113
20. Dotter, C. T. und Judkins, M. P. (1964)  
Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application  
Circulation, 30, 654-670
21. Drescher, P., Crain, M. R., Rilling, W. S. (2002)  
Initial experience with the combination of reteplase and abciximab for thrombolytic therapy in peripheral arterial occlusive disease: a pilot study  
J. Vasc. Interv. Radiol., 13, 37-43
22. Duda, S. H., Tepe, G., Bala, M., Luz, O., Ziemer, G., Ouriel, K., Pusich, B., Wiskirchen, J., Claussen, C. D., Banz, K. (2002)  
Economic value of thrombolysis with adjunctive abciximab in patients with subacute peripheral arterial occlusion  
Pharmacoeconomics., 20, 203-213
23. Duda, S. H., Tepe, G., Luz, O., Ouriel, K., Dietz, K., Hahn, U., Pereira, P., Marsalek, P., Ziemer, G., Erley, C. M., Claussen, C. D. (2001)  
Peripheral artery occlusion: treatment with abciximab plus urokinase versus with urokinase alone--a randomized pilot trial (the PROMPT Study). Platelet Receptor Antibodies in Order to Manage Peripheral Artery Thrombosis  
Radiology, 221, 689-696
24. Fischell, T. A. und Stadius, M. L. (1991)  
New technologies for the treatment of obstructive arterial disease  
Cathet. Cardiovasc. Diagn., 22, 205-233

25. Gawaz, M. (1999)  
Das Blutplättchen: Physiologie, Pathophysiologie, Membranrezeptoren, antithrombozytäre Wirkstoffe und antithrombozytäre Therapie bei koronarer Herzerkrankung.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
  
26. Giannini, D. und Balbarini, A. (2004)  
Thrombolytic therapy in peripheral arterial disease  
Curr. Drug Targets. Cardiovasc. Haematol. Disord., 4, 249-258
  
27. Graor, R. A., Risius, B., Denny, K. M., Young, J. R., Beven, E. G., Hertzner, N. R., Ruschhaupt, W. F., III, O'Hara, P. J., Geisinger, M. A., Zelch, M. G. (1985)  
Local thrombolysis in the treatment of thrombosed arteries, bypass grafts, and arteriovenous fistulas  
J. Vasc. Surg., 2, 406-414
  
28. Gulba, D. C., Bode, C., Runge, M. S., Huber, K. (1996)  
Thrombolytic agents--an overview  
Ann. Hematol., 73 Suppl 1, S9-27
  
29. GUSTO III Investigators (1997)  
A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators  
N. Engl. J. Med., 337, 1118-1123
  
30. Haumer, M. und Minar, E. (2005)  
Die lokale Thrombolysetherapie arterieller Gefäßverschlüsse - Indikation, Nutzen, Risiken, Technik  
Zeitschrift für Gefäßmedizin, 2 (1), 12-18
  
31. Hingorani, A., Ascher, E., Markevich, N., Kallakuri, S., Schutzer, R., Yorkovich, W., Jacob, T. (2004)  
A comparison of magnetic resonance angiography, contrast arteriography, and duplex arteriography for patients undergoing lower extremity revascularization  
Ann. Vasc. Surg., 18, 294-301
  
32. Hofer M. (1999)  
FKDS-Kursbuch  
Didamed, Düsseldorf

33. Huber, A., Heuck, A., Baur, A., Helmberger, T., Wagershauser, T., Billing, A., Heiss, M., Petsch, R., Reiser, M. (2000)  
Dynamic contrast-enhanced MR angiography from the distal aorta to the ankle joint with a step-by-step technique  
*AJR Am. J. Roentgenol.*, 175, 1291-1298
  
34. Hull, J. E., Hull, M. K., Urso, J. A. (2004)  
Reteplase with or without abciximab for peripheral arterial occlusions: efficacy and adverse events  
*J. Vasc. Interv. Radiol.*, 15, 557-564
  
35. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group (1992)  
ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group  
*Lancet*, 339, 753-770
  
36. Jung, E. M., Lutz, R., Rupp, N. (2000)  
Low-dose thrombolysis using rt-Pa in extensive peripheral vascular occlusion  
*Rofo*, 172, 1028-1034
  
37. Karasch, T., Rieser, R., Neuerburg-Heusler, D. (1991)  
Determination of the length and site of the occlusion of extremity arteries--color duplex sonography versus angiography  
*Vasa Suppl*, 33, 295-296
  
38. Kertai, M. D., Boersma, E., Klein, J., van, S. M., Schouten, O., van, U. H., Poldermans, D. (2005)  
Optimizing the prediction of perioperative mortality in vascular surgery by using a customized probability model  
*Arch. Intern. Med.*, 165, 898-904
  
39. Kertai, M. D., Steyerberg, E. W., Boersma, E., Bax, J. J., Vergouwe, Y., van, U. H., Habbema, J. D., Roelandt, J. R., Poldermans, D. (2003)  
Validation of two risk models for perioperative mortality in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm surgery  
12  
*Vasc. Endovascular. Surg.*, 37, 13-21
  
40. Kessel, D. O., Berridge, D. C., Robertson, I. (2004)  
Infusion techniques for peripheral arterial thrombolysis  
*Cochrane. Database. Syst. Rev.*, CD000985

41. Kiproff, P. M., Yammine, K., Potts, J. M., Nahum, E. (2002)  
Reteplase infusion in the treatment of acute lower extremity occlusions  
*J. Thromb. Thrombolysis.*, 13, 75-79
  
42. Kubokura, T., Isono, S., Nishimura, T., Tsubone, K., Koyama, S. (1986)  
Percutaneous transluminal angioplasty in subclavian artery stenosis  
*No Shinkei Geka*, 14, 1127-1132
  
43. Kunert, M., Gremmler, B., Schleiting, H., Ulbricht, L. J. (2004)  
Use of FemoStop system for arterial puncture site closure after coronary  
angioplasty  
*J. Invasive. Cardiol.*, 16, 240-242
  
44. Li, J. J. und Fang, C. H. (2004)  
Atheroscleritis is a more rational term for the pathological entity currently known  
as atherosclerosis  
*Med. Hypotheses*, 63, 100-102
  
45. Lincoff, A. M., Califf, R. M., Moliterno, D. J., Ellis, S. G., Ducas, J., Kramer, J.  
H., Kleiman, N. S., Cohen, E. A., Booth, J. E., Sapp, S. K., Cabot, C. F., Topol, E.  
J. (1999)  
Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of  
platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in  
Stenting Investigators  
*N. Engl. J. Med.*, 341, 319-327
  
46. Little, S. A., Jarnagin, W. R., DeMatteo, R. P., Blumgart, L. H., Fong, Y. (2002)  
Diabetes is associated with increased perioperative mortality but equivalent long-  
term outcome after hepatic resection for colorectal cancer  
*J. Gastrointest. Surg.*, 6, 88-94
  
47. McNamara, T. O. und Fischer, J. R. (1985)  
Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions: improved results using  
high-dose urokinase  
*AJR Am. J. Roentgenol.*, 144, 769-775
  
48. Mierzecki, A., Bukowska, H., Honczarenko, K., Jastrzebska, M., Millo, B.,  
Torbus-Lisiecka, B. (2005)  
Analysis of metabolic atherosclerosis risk factors with progeny of patients with  
past ischemic stroke  
*Pol. Arch. Med. Wewn.*, 113, 119-129

- 
49. Nehler, M. R., Mueller, R. J., McLafferty, R. B., Johnson, S. P., Nussbaum, J. D., Mattos, M. A., Whitehill, T. A., Esler, A. L., Hodgson, K. J., Krupski, W. C. (2003)  
Outcome of catheter-directed thrombolysis for lower extremity arterial bypass occlusion  
*J. Vasc. Surg.*, 37, 72-78
  
  50. Noble, S. und McTavish, D. (1996)  
Reteplase. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acute myocardial infarction  
*Drugs*, 52, 589-605
  
  51. Nzeh, D. A., Allan, P. L., McBride, K., Gillespie, I., Ruckley, C. V. (1998)  
Comparison of colour Doppler ultrasound and digital subtraction angiography in the diagnosis of lower limb arterial disease  
*Afr. J. Med. Med. Sci.*, 27, 177-180
  
  52. Okada, M., Kitano, I., Sugimoto, T., Ijiri, Y. (2002)  
Functional diagnosis with color ultrasound in occlusion of peripheral arteries  
*Kongressbd. Dtsch. Ges. Chir Kongr.*, 119, 623-626
  
  53. Olsen, P. S., Schroeder, T., Agerskov, K., Roder, O., Sorensen, S., Perko, M., Lorentzen, J. E. (1991)  
Surgery for abdominal aortic aneurysms. A survey of 656 patients  
*J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*, 32, 636-642
  
  54. Ouriel, K. (2002)  
Comparison of safety and efficacy of the various thrombolytic agents  
*Rev. Cardiovasc. Med.*, 3 Suppl 2, S17-S24
  
  55. Ouriel, K. (2002)  
Current status of thrombolysis for peripheral arterial occlusive disease  
*Ann. Vasc. Surg.*, 16, 797-804
  
  56. Ouriel, K. (1995)  
Randomized comparison of thrombolysis and surgery. TOPAS Investigators. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery  
*J. Vasc. Interv. Radiol.*, 6, 83S

- 
57. Ouriel, K., Castaneda, F., McNamara, T., Swischuk, J., Tepe, G., Smith, J. J., Clark, J., Duda, S. (2004)  
Reteplase monotherapy and reteplase/abciximab combination therapy in peripheral arterial occlusive disease: results from the RELAX trial  
*J. Vasc. Interv. Radiol.*, 15, 229-238
58. Ouriel, K., Gray, B., Clair, D. G., Olin, J. (2000)  
Complications associated with the use of urokinase and recombinant tissue plasminogen activator for catheter-directed peripheral arterial and venous thrombolysis  
*J. Vasc. Interv. Radiol.*, 11, 295-298
59. Ouriel, K., Kandarpa, K., Schuerr, D. M., Hultquist, M., Hodkinson, G., Wallin, B. (1999)  
Prourokinase versus urokinase for recanalization of peripheral occlusions, safety and efficacy: the PURPOSE trial  
*J. Vasc. Interv. Radiol.*, 10, 1083-1091
60. Ouriel, K., Katzen, B., Mewissen, M., Flick, P., Clair, D. G., Benenati, J., McNamara, T. O., Gibbens, D. (2000)  
Reteplase in the treatment of peripheral arterial and venous occlusions: a pilot study  
*J. Vasc. Interv. Radiol.*, 11, 849-854
61. Ouriel, K., Shortell, C. K., Azodo, M. V., Guitierrez, O. H., Marder, V. J. (1994)  
Acute peripheral arterial occlusion: predictors of success in catheter-directed thrombolytic therapy  
*Radiology*, 193, 561-566
62. Ouriel, K., Shortell, C. K., DeWeese, J. A., Green, R. M., Francis, C. W., Azodo, M. V., Gutierrez, O. H., Manzione, J. V., Cox, C., Marder, V. J. (1994)  
A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia  
*J. Vasc. Surg.*, 19, 1021-1030
63. Ouriel, K., Shortell, C. K., Green, R. M., DeWeese, J. A. (1995)  
Differential mechanisms of failure of autogenous and non-autogenous bypass conduits: an assessment following successful graft thrombolysis  
*Cardiovasc. Surg.*, 3, 469-473
64. Ouriel, K., Veith, F. J., Sasahara, A. A. (1996)  
Thrombolysis or peripheral arterial surgery: phase I results. TOPAS Investigators  
*J. Vasc. Surg.*, 23, 64-73

- 
65. Ouriel, K., Veith, F. J., Sasahara, A. A. (1998)  
A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators  
*N. Engl. J. Med.*, 338, 1105-1111
66. Pilger, E. (1996)  
Thrombolytic therapy in acute lower limb ischemia  
*Semin. Thromb. Hemost.*, 22, 61-67
67. Piro, M., Giubilato, G., Pinnelli, M., Giordano, S. P., Biasucci, L. M. (2005)  
Endothelium and inflammation  
*Panminerva Med.*, 47, 75-80
68. Prior, B. M., Lloyd, P. G., Ren, J., Li, H., Yang, H. T., Laughlin, M. H., Terjung, R. L. (2004)  
Time course of changes in collateral blood flow and isolated vessel size and gene expression after femoral artery occlusion in rats  
*Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol*, 287, H2434-H2447
69. Ranke, C., Rieder, M., Creutzig, A., Alexander, K. (1995)  
A nomogram of duplex ultrasound quantification of peripheral arterial stenoses. Studies of the cardiovascular model and in angiography patients  
*Med. Klin. (Munich)*, 90, 72-77
70. Rao, A. K., Pratt, C., Berke, A., Jaffe, A., Ockene, I., Schreiber, T. L., Bell, W. R., Knatterud, G., Robertson, T. L., Terrin, M. L. (1988)  
Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial--phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase  
*J. Am. Coll. Cardiol.*, 11, 1-11
71. Robertshaw, H. J., McAnulty, G. R., Hall, G. H. (2004)  
Strategies for managing the diabetic patient  
*Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 18, 631-643
72. Rocha-Singh, K. J. und Trokey, J. (2002)  
Combined glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition and low-dose fibrinolysis for peripheral arterial thrombosis  
*Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 55, 457-460

73. Rupperecht, H. J. (1998)  
Neue Konzepte in der Prävention der Atherothrombose  
Herz, 23, 205-207
74. Rutherford, R. B., Baker, J. D., Ernst, C., Johnston, K. W., Porter, J. M., Ahn, S., Jones, D. N. (1997)  
Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version  
J. Vasc. Surg., 26, 517-538
75. Ruud, E., Holmstrom, H., Aagenaes, I., Hafsahl, G., Handeland, M., Kyte, A., Brosstad, F. (2003)  
Successful thrombolysis by prolonged low-dose alteplase in catheter-directed infusion  
Acta Paediatr., 92, 973-976
76. Sakamoto, K., Saitoh, S., Takagi, S., Shimamoto, K. (1998)  
Significance of accumulation of arteriosclerotic risk factors in elderly people: from a study conducted in Tanno-Sobetsu  
Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 35, 382-388
77. Schweizer, J., Altmann, E., Stosslein, F., Florek, H. J., Kaulen, R. (1996)  
Comparison of tissue plasminogen activator and urokinase in the local infiltration thrombolysis of peripheral arterial occlusions  
Eur. J. Radiol., 22, 129-132
78. Seidel, D. (1993)  
Risk factors of arteriosclerosis. Differential profile--various mechanisms?  
Z. Kardiol., 82 Suppl 5, 33-37
79. Semba, C. P., Bakal, C. W., Calis, K. A., Grubbs, G. E., Hunter, D. W., Matalon, T. A., Murphy, T. P., Stump, D. C., Thomas, S., Warner, D. L. (2000)  
Alteplase as an alternative to urokinase. Advisory Panel on Catheter-Directed Thrombolytic Therapy  
J. Vasc. Interv. Radiol., 11, 279-287
80. STILE Investigators (1994)  
Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial  
Ann. Surg., 220, 251-266

81. Strong, J. P., Zieske, A. W., Malcom, G. T. (2001)  
Lipoproteins and atherosclerosis in children: an early marriage?  
*Nutr. Metab Cardiovasc. Dis.*, 11 Suppl 5, 16-22
  
82. Tepe, G., Duda, S. H., Erley, C. M., Schott, U., Huppert, P. E., Claussen, C. D. (1997)  
The adjuvant use of the monoclonal antibody c7E3 Fab in peripheral arterial thrombolysis  
*Rofo*, 166, 254-257
  
83. Tepe, G., Hahn, U., Pusich, B., Konig, C., Muller-Schimpfle, M., Raygrotzki, S., Claussen, C. D., Duda, S. H. (2001)  
New strategies in platelet inhibition in noncoronary interventions  
*Semin. Vasc. Surg.*, 14, 143-149
  
84. The EPIC Investigators (1994)  
Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation  
*N. Engl. J. Med.*, 330, 956-961
  
85. The EPILOG Investigators (1997)  
Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators  
*N. Engl. J. Med.*, 336, 1689-1696
  
86. Valji, K., Roberts, A. C., Davis, G. B., Bookstein, J. J. (1991)  
Pulsed-spray thrombolysis of arterial and bypass graft occlusions  
*AJR Am. J. Roentgenol.*, 156, 617-621
  
87. Vavrik, J., Rohrmoser, G. M., Madani, B., Ersek, M., Tscholakoff, D., Bucek, R. A. (2004)  
Comparison of MR angiography versus digital subtraction angiography as a basis for planning treatment of lower limb occlusive disease  
*J. Endovasc. Ther.*, 11, 294-301
  
88. Wooster, M. B. und Luzier, A. B. (1999)  
Reteplase: a new thrombolytic for the treatment of acute myocardial infarction  
*Ann. Pharmacother.*, 33, 318-324
  
89. World Health Organization (1958)  
Classification of atherosclerotic lesions: report of a study group.  
*WHO Techn Rep Ser*, 143, 1-20

90. Yusuf, S. W., Whitaker, S. C., Gregson, R. H., Wenham, P. W., Hopkinson, B. R., Makin, G. S. (1995)  
Prospective randomised comparative study of pulse spray and conventional local thrombolysis  
Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 10, 136-141





## 7 Danksagungen

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Duda für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn PD Dr. Gunnar Tepe für die spätere Übernahme der Betreuung meiner Doktorarbeit. Herrn PD Dr. Tepe danke ich auch für die hervorragende fachliche und persönliche Beratung bei der Planung, Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit sowie für die Möglichkeit in diesem Ausmaß an der APART-Studie teilnehmen zu dürfen.

Bei Herrn Prof. Dr. K. Dietz vom Institut für Medizinische Biometrie bedanke ich mich für die ausführliche statistische Beratung zu jeder Tages- und Nachtzeit.

Weiter möchte ich Herrn Dr. Tobias Dietrich für die geduldige Einführung in das Thema und die zeitintensive Weitergabe seines Wissens beim Erlernen der Duplex-Sonographie peripherer Gefäße danken. Danke auch an die MTRAs / Mitarbeiter der Angiographie, Kernspin-Tomographie und Sonographie für ihre ständige Unterstützung.

An dieser Stelle auch der große Dank an meinen Bruder Dominique, meine Mutter Brigitte Falch, Angela Pfeffer, Marco Fuhrer und Karsten Szonn, die sich für die ersten „Schallversuche“ bereitstellten.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Lebenspartnerin Angela Pfeffer, die mir durch ihre ständige Rückendeckung und moralische Unterstützung die Grundlagen für die notwendige Ausdauer zur Fertigstellung dieser Arbeit gab und mir ihre **fast** unerschöpflichen Sprach- und Grammatikkenntnisse bei der Fertigstellung der Dissertation zur Verfügung stellte. Sie, meine Eltern und mein kleiner Bruder erinnerten mich stets daran, dass es auch noch ein Leben neben der Medizin und Forschung gibt, wofür ich ihnen unendlich dankbar bin.

Zuletzt bedanke ich mich bei allen, die ebenfalls zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben und hier nicht namentlich aufgeführt wurden.



## 8 Lebenslauf

<b><u>Name:</u></b>	Claudius Wolfgang Albert Falch (geborener Hopfenzitz)
<b><u>Geburtstag:</u></b>	28. Dezember 1976 in Tettngang / Bodensee
<b><u>Nationalität:</u></b>	deutsch
<b><u>Schulbildung:</u></b>	
09/1983 – 07/1987	Grundschulen: Schillerschule Tettngang und Oskar-Schwenk-Schule Waldenbuch
08/1987 – 06/1996	Kepler-Gymnasium Tübingen
<b><u>Wehrersatzdienst:</u></b>	
08/1996 – 08/1997	Zivildienst beim Arbeiter-Samariter-Bund Tübingen (Blut- und Labortransport am Universitätsklinikum Tübingen)
<b><u>Medizinstudium:</u></b>	
10/1997 – 3/1999	Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
04/1999 – 05/2005	Eberhard-Karls-Universität Tübingen
04/2004 – 03/2005	Praktisches Jahr am Kreiskrankenhaus Reutlingen und am Universitätsklinikum Tübingen
04.05.2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 1,99)
<b><u>Praktika:</u></b>	
06/2002 – 05/2005	studentische Hilfskraft für die Operationsassistenten an der BG Unfallklinik Tübingen
<b><u>Berufliche Tätigkeiten</u></b>	
seit 01.06.2005	Assistenzarzt an den Kreiskliniken Böblingen gGmbH Klinik für Unfallchirurgie Böblingen Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
<b><u>Publikationen:</u></b>	
Tepe, G., Hopfenzitz, C., Dietz, K., Wiskirchen, J., Heller, S., Ouriel, K., Ziemer, G., Claussen, C. D., Duda, S. H. (2006) Peripheral Arteries: Treatment with Antibodies of Platelet Receptors and Reteplase for Thrombolysis-- <b>APART Trial</b> . Radiology, <u>239</u> , 892-900	