

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Abteilung Medizinische Biometrie  
(Direktor: Prof. Dr. N. Victor)

Nr. 38

**PROPHYLAXE DER FRÜHEN RESTENOSE DURCH INTIMAHYPERPLASIE NACH  
PERKUTANER TRANSLUMINALER ANGIOPLASTIE (PTA) MITTELS  
BESTRAHLUNG**

Biometrischer Abschlußbericht

**Dr. Maria Pritsch  
Christina Klose**

In Zusammenarbeit mit:  
PD Dr. P. Fritz  
Dr. U. Stein

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Einleitung und Ziele der Studie</b> .....	<b>3</b>
1.1	Stand der Forschung bei Beginn der Studie .....	3
1.2	Ziele der Studie .....	4
<b>2</b>	<b>Studienprotokoll</b> .....	<b>5</b>
2.1	Studiendesign .....	5
2.2	Patienten .....	5
2.3	Vergleichstherapien .....	6
2.4	Zuteilung der Patienten zu den Vergleichsgruppen .....	7
2.5	Zielkriterien .....	7
2.6	Untersuchungen .....	8
2.7	Statistische Methodik der Planung und Auswertung .....	9
2.7.1	Hypothesen und Auswertung .....	9
2.7.2	Zwischenauswertungsstrategie .....	9
2.7.3	Patientenzahl .....	9
2.8	Änderungen zum geplanten Verlauf der Studie und der Auswertung .....	9
<b>3</b>	<b>Durchführung der Studie</b> .....	<b>12</b>
3.1	Patienteneinbringung .....	12
3.2	Ersterhebung .....	13
3.3	Angiographiebefund .....	13
3.4	Erste Kontrolluntersuchung .....	13
3.5	Follow-up .....	14
3.6	Strahlentherapie .....	15
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>16</b>
4.1	Auswertungskollektive .....	16
4.2	Basisdaten aus Ersterhebung und erster Kontrolluntersuchung .....	18
4.3	Durchführung der Strahlentherapie .....	23
4.4	Durchführung der medikamentösen Therapie .....	24
4.5	Durchführung von weiteren therapeutischen Maßnahmen am Prübein und am Nichtprüfbein .....	26
4.6	Analyse der Wirksamkeitskriterien .....	27
4.6.1	Auswertung des Hauptzielkriteriums .....	27
4.6.2	Auswertung der Nebenzielkriterien .....	29
4.7	Unerwünschte Ereignisse .....	31
4.8	Subgruppenanalyse .....	32
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>33</b>
<b>Literatur</b>		
<b>Anhang I: Studienprotokoll</b>		
<b>Anhang II: Amendment zum Studienprotokoll</b>		
<b>Anhang III: Erhebungsbögen</b>		

## VERZEICHNIS DER TABELLEN UND ABBILDUNGEN

<i>Abbildung 3.1:</i>	<i>Patienteneinbringung</i> .....	12
Tabelle 3.2.1:	Anzahlen fehlender Werte bei Parametern der Erstuntersuchung .....	13
Tabelle 3.4.1:	Anzahlen fehlender Angaben bei der ersten Kontrolluntersuchung .....	13
Tabelle 3.5.1:	Vollständigkeit des Follow-ups .....	14
Tabelle 3.5.2:	Zeitpunkt der Abschlußuntersuchung .....	14
<i>Abbildung 4.1.1:</i>	<i>Krankheits- und Beobachtungsverlauf bei den einzelnen Patienten</i> .....	17
Tabelle 4.2.1:	Anamnestiche Variablen und Laborparameter .....	18
Tabelle 4.2.2:	Andere Erkrankungen .....	19
Tabelle 4.2.3:	Bisherige Behandlungen .....	20
Tabelle 4.2.4:	Raucheranamnese .....	20
Tabelle 4.2.5:	Angiologischer und klinischer Befund vor und nach PTA .....	21
Tabelle 4.2.6:	Angiographiebefund .....	22
Tabelle 4.3.1:	Unvollständige Durchführung der Strahlentherapie .....	23
Tabelle 4.3.2:	Dauer (Tage) der Strahlentherapie .....	23
Tabelle 4.4.1:	Nach PTA verordnete medikamentöse Therapie .....	24
Tabelle 4.4.2:	Medikamentöse Therapie mit ASS und Ticlopidin im Verlauf .....	25
Tabelle 4.4.3:	Gründe für Abbruch, Unterbrechung oder Dosisreduktion der medikamentösen Therapie .....	25
Tabelle 4.4.4:	Therapie mit zusätzlichen vasoaktiven Substanzen im Verlauf .....	26
Tabelle 4.5.1:	Therapeutische Maßnahmen am Prüfbein im Verlauf .....	26
Tabelle 4.5.2:	Therapeutische Maßnahmen am Nichtprüfbein im Verlauf .....	26
Tabelle 4.6.1:	Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis .....	27
Tabelle 4.6.2:	Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis (inkl. vorzeitig ausgeschiedenem Patient) .....	27
Tabelle 4.6.3:	Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis (inkl. vorzeitig ausgeschiedenem Patient) .....	28
Tabelle 4.6.4:	Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis unter Einbeziehung aller Patienten - Worst Case Situation .....	28
Tabelle 4.6.5:	Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis unter Einbeziehung aller Patienten - Best Case Situation .....	28
<i>Abbildung 4.6.1:</i>	<i>Ereignisfreie Zeit</i> .....	29
Tabelle 4.6.6:	Anzahl (Anteil) Patienten mit Stenosen/Verschlüssen nach Reangiographie* .....	30
Tabelle 4.6.7:	Anzahl (Anteil) Patienten mit Stenosen/Verschlüssen nach Reangiographie* .....	30
Tabelle 4.6.8:	Anzahl (Anteil) Patienten mit Restenosen/-verschlüssen nach Re- angiographie* .....	30
Tabelle 4.6.9:	Anzahl (Anteil) Patienten mit Restenosen/-verschlüssen nach Reangiographie* .....	31
Tabelle 4.7.1:	Ünerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse .....	31
Tabelle 4.8.1:	Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis - Frauen.....	32
Tabelle 4.8.2:	Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis - Männer .....	32
Tabelle 4.8.3:	Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis - Patienten mit Diabetes .....	32
Tabelle 4.8.4:	Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis - Patienten ohne Diabetes .....	32

# **1 Einleitung und Ziele der Studie**

## **1.1 Stand der Forschung bei Beginn der Studie**

Die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) stellt eine weltweit verbreitete Methode zur Behandlung von Gefäßverschlüssen dar. Die prompte Wiedereröffnung eines Gefäßes ist allerdings häufig nur von kurzer Dauer. Nach wenigen Monaten treten bei ca. 12% bis 48% aller Patienten Restenosen des dilatierten Gefäßabschnittes auf, die auf eine sogenannte „Intimahyperplasie“, einen überschießenden Reperaturversuch der durch die Ballondilatation verletzten Gefäßwand, zurückzuführen sind. Eine solche reparative Hyperproliferation läßt sich gleichermaßen nach Stentimplantation oder operativer Rekonstruktion an Gefäßen beobachten.

Die Kenntnis von Mediatoren für ein überschießendes Wachstum führte zur Entwicklung von Substanzen, die diesen Prozeß unterbrechen und reduzieren sollen. Allerdings sind solche Substanzen nur gegen ein oder zwei der Wachstumsfaktoren gerichtet, während andere unbeeinflusst bleiben. Insgesamt läßt sich feststellen, daß zu diesem Zeitpunkt keine wirksame klinisch einsetzbare Prophylaxe der Intimahyperplasie nach PTA existiert.

Die guten Ergebnisse in der Therapie der Keloide durch die Strahlentherapie waren die Basis für das von Böttcher (1994) entwickelte therapeutische Konzept der prophylaktischen Bestrahlung der hyperproliferativen Gefäßwandreaktion mittels schmalkalibriger Afterloadingsonden.

Daß ionisierende Strahlen die myoepitheliale Proliferation wirksam unterdrücken können, zeigte eine tierexperimentelle Arbeit am Kaninchen von Propowski et al. (1994), wo nach einer Strahlendosis von 18 Gy berechnet auf die Gefäßwand mittels eines intraluminalen Yttrium-90-Strahlenträgers eine langanhaltende signifikante Reduktion der Ausbildung neointimaler Zellschichten beobachtet wurde.

In der Arbeit von Böttcher et al. (1994) wurde bei 18 Patienten mit „gestenteten“ Rezidivstenosen der A. femoralis superficialis durch Einbringen einer Afterloading-Strahlenquelle die Stentwand/Gefäßwand mit einer Strahlendosis von 12 Gy auf 3mm Quellensabstand bestrahlt. Nach einem „Follow-up“ von 4 bis 41 Monaten blieb in allen Fällen der Stent nach Bestrahlung offen.

In einer von Steidle (1994) durchgeführten nichtrandomisierten Studie wurde bei 11 von 24 Patienten mit Gefäßstents im Bereich der A. femoralis superficialis eine perkutane Strahlentherapie im Anschluß an den Eingriff durchgeführt. Dabei wurden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 2,5 Gy auf die erweiterte Stentregion eingestrahlt. In einem Zeitraum von 8-9 Monaten

trat bei 5 der 13 nicht bestrahlten Patienten und bei 2 der 11 bestrahlten Patienten eine Restenose im Bereich des Stents auf.

## **1.2 Ziele der Studie**

Hauptziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit einer perkutanen Bestrahlung zur Prophylaxe einer frühen Restenose nach durchgeführter perkutaner transluminaler Angioplastie der A. iliaca communis, der A. iliaca externa, der A. femoralis superficialis oder der A. poplitea. Weitere Ziele waren die Untersuchung der Wirksamkeit im Hinblick auf die Ausbildung von Stenosen bzw. Verschlüssen des behandelten Beines insgesamt, d.h. Rezidivstenosen und Stenosen in neuen Abschnitten und die Untersuchung der Verträglichkeit der Bestrahlung.

## 2 Studienprotokoll

Im folgenden werden die wesentlichen Punkte des Studienprotokolls beschrieben. Abweichungen in der konkreten Durchführung der Studie finden sich in Abschnitt 2.8.

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte Studie zum Vergleich einer Bestrahlung mit einer Scheinbestrahlung. Dabei sind sowohl der Patient als auch der Angiologe, der die Primärtherapie (PTA) und die Erfolgskontrollen vornimmt, hinsichtlich der Therapiegruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

### 2.2 Patienten

Aufgenommen werden in die Studie sollen alle Patienten der beteiligten Zentren, die folgende Auswahlkriterien erfüllen bzw. nicht erfüllen:

Einschlußkriterien:

- Vorliegen von einer oder mehreren erstmaligen oder rezidivierenden hämodynamisch bedeutsamen Stenose(n) oder eines Verschlusses der A. iliaca communis, A. iliaca externa, A. iliaca femoralis communis/superficialis oder der A. poplitea, deren Länge  $\leq 10$  cm ist (Dilatationen über eine Strecke  $> 10$  cm qualifizieren nicht für die Studie, auch wenn die PTA erfolgreich war. Kein Ausschlußkriterium ist hingegen eine Mehrfach-PTA bei Mehrtagenverschluß, wenn die Stenosen/Verschlüsse jeweils  $\leq 10$  cm sind. Hier werden alle dilatierten Abschnitte bestrahlt).
- Klinisches Stadium II-IV nach Fontaine
- Druckquotient (Knöchel-/Arm-Index (ABI)) vor PTA  $< 0.8$
- Erfolgreiche Durchführung der PTA, d.h.:
  - Druckquotient (ABI) nach PTA  $\geq 0.8$  oder Verbesserung um mindestens 0.2.  
Bei Patienten mit nicht aussagefähigem ABI: mittels Duplexsonographie geschätzter Stenosierungsgrad  $< 30\%$
  - Verbesserung des klinischen Stadiums nach der modifizierten Fontaine-Klassifikation um mindestens eine Stufe

- Angiographisch: Verschluß beseitigt, Reststenose < 30% oder falls kein Verschluß vorgelegen hat, Stenose reduziert um mehr als 50%, Reststenose < 25%

*(Die Verbesserung des Fontaine-Stadiums um eine Stufe, z.B. innerhalb des Stadium II von IIb auf IIa ist ein Hilfskriterium, wenn beispielsweise die Verbesserung des Druckquotienten grenzwertig ist und darf nicht zum Ausschluß führen, wenn der Patient die erforderliche Gehstrecke nicht erreicht. Das entscheidende Kriterium für eine erfolgreiche PTA ist der Druckquotient).*

- Alter  $\geq$  50 Jahre
- Einwilligung zur Teilnahme an der Studie

Ausschlußkriterien:

- Stentimplantation im Rahmen der PTA
- Verschlüsse/Stenosen > 10 cm
- Überempfindlichkeit gegen jodhaltige Röntgenkontrastmittel
- Hyperthyreose (da eine Reangiographie dann evt. nicht vertretbar)
- Prämenopausale weibliche Patienten, wenn die Stenose die Beckenarterien betrifft
- Kontraindikation gegen Acetylsalicylsäure und Tiklyd
- Kontraindikation gegen eine Bestrahlung des entsprechenden Körperabschnitts (z.B. bei früherer Strahlentherapie an der gleichen Extremität oder im Becken)
- Operation als PTA-Komplikation
- Erkrankungen, welche in absehbarer Zeit zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes führen werden.

### **2.3 Vergleichstherapien**

Gruppe SB: Perkutane Scheinbestrahlung mit 7x0 Gy des/der dilatierten Gefäßabschnitte(s) an aufeinanderfolgenden Werktagen und medikamentöse Langzeittherapie mit 100 mg Acetylsalicylsäure/die.

Gruppe B: Perkutane Bestrahlung mit 7x3 Gy des/der dilatierten Gefäßabschnitte(s) an aufeinanderfolgenden Werktagen und medikamentöse Langzeittherapie mit 100 mg Acetylsalicylsäure/die.

Bei Kontraindikation gegen Acetylsalicylsäure wird ersatzweise 2x250 mg/die Ticlopidin (Tiklyd®) verabreicht.

## **2.4 Zuteilung der Patienten zu den Vergleichsgruppen**

Die Zuteilung der Patienten zu den Vergleichsgruppen erfolgt durch Randomisation. Dabei kommt ein balancierendes Verfahren zur Anwendung, bei dem die Faktoren

- Lokalisation der Stenose(n) bzw. des Verschlusses/der Verschlüsse
- Teilnehmendes Zentrum

berücksichtigt werden. Sie wird beim Zentrum zur Methodischen Betreuung von Therapiestudien in Heidelberg durchgeführt.

## **2.5 Zielkriterien**

Hauptzielkriterium ist das Auftreten einer/eines Restenose/-verschlusses an einem der dilatierten Gefäßabschnitte innerhalb von 12 Monaten nach Randomisation. Stenosen oder Verschlüsse an anderen Stellen desselben Beines werden nur als Zielgröße im Rahmen der Nebenfragestellung betrachtet.

Zur Feststellung des Kriteriums wird bei jeder der Kontrolluntersuchungen (s.u.) zunächst durch eine nicht invasive Methode die Durchgängigkeit (Patency) der Becken-/Beingefäße beurteilt. In der Regel erfolgt die Bewertung durch den Knöchel-/Arm-Index (ABI):

$$ABI=RR1/RR2$$

Dabei ist RR1 der mittlere Wert der an der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis des behandelten Beines gemessenen Blutdruckwerte. RR2 ist der höhere Wert der an der A. brachialis beider Arme gemessenen Blutdruckwerte.

Die Becken-/Beingefäße gelten als durchgängig, wenn der  $ABI \geq 0.8$  oder mindestens um 0.2 größer als der Wert vor PTA ist (vgl. auch Einschlußkriterien). Ist der  $ABI < 0.8$  und nur um maximal 0.1 höher als der Wert vor PTA, so gilt das Gefäß als nicht durchgängig. Findet sich diese Konstellation nach primär erfolgreicher PTA bei einer Kontrolluntersuchung, so muß von einer Restenose ausgegangen werden. In diesem Fall ist die Indikation zu einer erneuten Angiographie gegeben.



Ist bei einem Patienten der ABI-Index nicht aussagekräftig, z.B. bei Vorliegen einer (diabetischen) Mediasklerose, so sind die Entscheidungskriterien für eine Reangiographie

1. die mittels Duplexsonographie ermittelte "peak velocity ratio" (PVR) bzw. der daraus geschätzte Stenosegrad und
2. das klinische Stadium nach Fontaine.

## **2.6 Untersuchungen**

### **Ersterhebung**

Als Ersterhebung werden die Untersuchungen vor Durchführung der PTA dokumentiert. Dazu gehören:

1. Erhebung der Anamnese
2. Körperliche Untersuchung inkl. peripherer Pulsstatus zur Ermittlung des ABI und klinische Einteilung der arteriellen Verschußkrankheit (AVK) nach Fontaine
3. Standardisierte Gehstreckentestung auf dem Laufbandergometer (bei Stadium II der peripheren Verschußkrankheit)
4. Doppler-Ultraschall-Druckmessung der Extremitätenarterien in Ruhe.
5. (farbkodierte) Duplexsonographie bei nicht aussagekräftiger Dopplerultraschalluntersuchung
6. Becken-Bein-Arteriographie.

### **Kontrollerhebungen**

Die erste Kontrollerhebung erfolgt innerhalb der ersten 2 Tage nach PTA. Dabei werden die Untersuchungen 3,4,5 der Ersterhebung wiederholt. Weitere Kontrollerhebungen erfolgen nach 3 und 6 Monaten. Hierbei werden die Untersuchungen 2,3,4,5 der Ersterhebung wiederholt.

Die Abschlusserhebung erfolgt nach 12 Monaten. Hierbei werden die Untersuchungen 1,2,3,4,5 der Ersterhebung durchgeführt.

## **2.7 Statistische Methodik der Planung und Auswertung**

### **2.7.1 Hypothesen und Auswertung**

Die Hypothesen zu der Hauptfragestellung lauten:

$H_0$ : Die Restenoseraten in der Bestrahlungsgruppe (B) und der Scheinbestrahlungsgruppe (SB) sind gleich:

$$p_B = p_{SB}$$

$H_1$ : Die Restenoseraten in der Bestrahlungsgruppe (B) und der Scheinbestrahlungsgruppe (SB) unterscheiden sich:

$$p_B \neq p_{SB}$$

Die Prüfung der Nullhypothese erfolgt mit dem exakten Test von Fisher. Dabei wird ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0.05$  zugrunde gelegt.

Alle anderen Vergleichsfragestellungen werden je nach Skalenniveau mit dem exakten Test von Fisher oder dem U-Test von Mann-Whitney geprüft.

### **2.7.2 Zwischenauswertungsstrategie**

Nach Einbringung von einem Drittel bzw. zwei Dritteln der Patienten wird eine Zwischenauswertung vorgenommen. Dabei werden die nominellen Signifikanzniveaus der Zwischenauswertungen und der Endauswertung nach der Methode von O'Brian und Fleming adjustiert.

### **2.7.3 Patientenzahl**

Bei der Bestimmung der benötigten Patientenzahl wird davon ausgegangen, daß die Restenoserate bei 20% liegt. Eine Reduktion auf 10% oder weniger wird als klinisch relevant angesehen und soll mit einer Power von 0.8 entdeckt werden. Unter Annahme eines multiplen Fehlers 1. Art von  $\alpha=0.05$  und der genannten Zwischenauswertungsstrategie ergibt sich eine Fallzahl von 220 Patienten pro Gruppe, d.h. insgesamt 440 Patienten für die Studie.

## **2.8 Änderungen zum geplanten Verlauf der Studie und der Auswertung**

### **Patienteneinbringung**

Die Untersuchung war als multizentrische Studie geplant, an der folgende Zentren ihre Teilnahme zugesagt hatten:

Zentrum 1: St.-Josefs-Krankenhaus Heidelberg und Universitätsstrahlenklinik Heidelberg

Zentrum 2: Theresienkrankenhaus Mannheim

Nach Einbringung von 8 Patienten aus dem Zentrum Mannheim wurde jedoch deutlich, daß der studienbedingte Mehraufwand in der Patientenbetreuung und insbesondere auch die Dokumentation von den beteiligten Ärzten in dieser Klinik nicht geleistet werden konnte, und sie beendeten ihre Teilnahme an der Studie.

Als Bemühungen um die Rekrutierung weiterer Zentren scheiterten, wurde beschlossen, die Studie monozentrisch fortzuführen und auf eine Gesamtpatientenzahl von 100 zu beschränken. Von einer Zwischenauswertung wurde abgesehen. Die letztlich durchgeführte Studie hat somit Pilotcharakter und kann unter Umständen nicht als zielführend im Sinne der oben festgelegten Hypothesen mit der für die Überprüfung angegebenen statistischen Power angesehen werden.

Da die Dokumentation der 8 aus dem Mannheimer Zentrum eingebrachten Patienten äußerst lückenhaft war, wurden diese von vornherein aus der Auswertung ausgeschlossen. Der vorliegende Bericht bezieht sich ausschließlich auf die Patienten aus Heidelberg.

### **Beurteilung der Durchgängigkeit der Gefäße**

Die im Studienprotokoll beschriebenen Kriterien für die die nichtinvasive Beurteilung der Durchgängigkeit der Gefäße enthielten eine Ungenauigkeit. Vergleicht man die Kriterien für die Bewertung "durchgängig" bzw. "nicht durchgängig", so ist die Einordnung der Fälle, in denen bei einer Verlaufsuntersuchung der  $ABI < 0.8$  ist und die Differenz zu dem Wert des ABI vor PTA zwischen 0.1 und 0.2 liegt, nicht eindeutig definiert.

Der einzige Angiologe der Studie ging aber in allen diesen Fällen von einer Nichtdurchgängigkeit der Gefäße aus und führte eine Reangiographie durch, sofern die Patienten diese nicht verweigerten.

### **Festlegung des Hauptzielkriteriums**

Als Hauptzielkriterium für den Therapievergleich war das Auftreten einer Restenose bzw. eines Reverschlusses an einem der dilatierten Gefäßabschnitte festgelegt. Die Verifikation einer Restenose sollte durch eine Reangiographie erfolgen, die dann durchzuführen war, wenn der Knöchel-/Arm-Index (ABI) eine festgelegte Grenze unterschritten hatte.

Elf der 95 im Verlauf beobachteten Patienten (Scheinbestrahlungsgruppe: 5, Bestrahlungsgruppe: 6) verweigerten eine Reangiographie, obwohl der ABI die Grenze unterschritten hatte.

Um im Sinne einer Intention-to-treat-Analyse diese Patienten in der konfirmatorischen Auswertung der Hauptfragestellung berücksichtigen zu können, wurde das Hauptzielkriterium wie folgt geändert:

Als Hauptzielkriterium gilt das Eintreten eines Mißerfolges (Events), wobei ein Mißerfolg wie folgt definiert ist:

1. der ABI sinkt unter die festgelegte Grenze, d.h.  $ABI < 0.8$  und ist nur um maximal 0.2 höher als der Wert vor PTA  
**oder**
2. bei einer durchgeführten Reangiographie wird eine Stenose/ein Verschuß (nicht unbedingt Restenose) an dem behandelten Bein festgestellt.

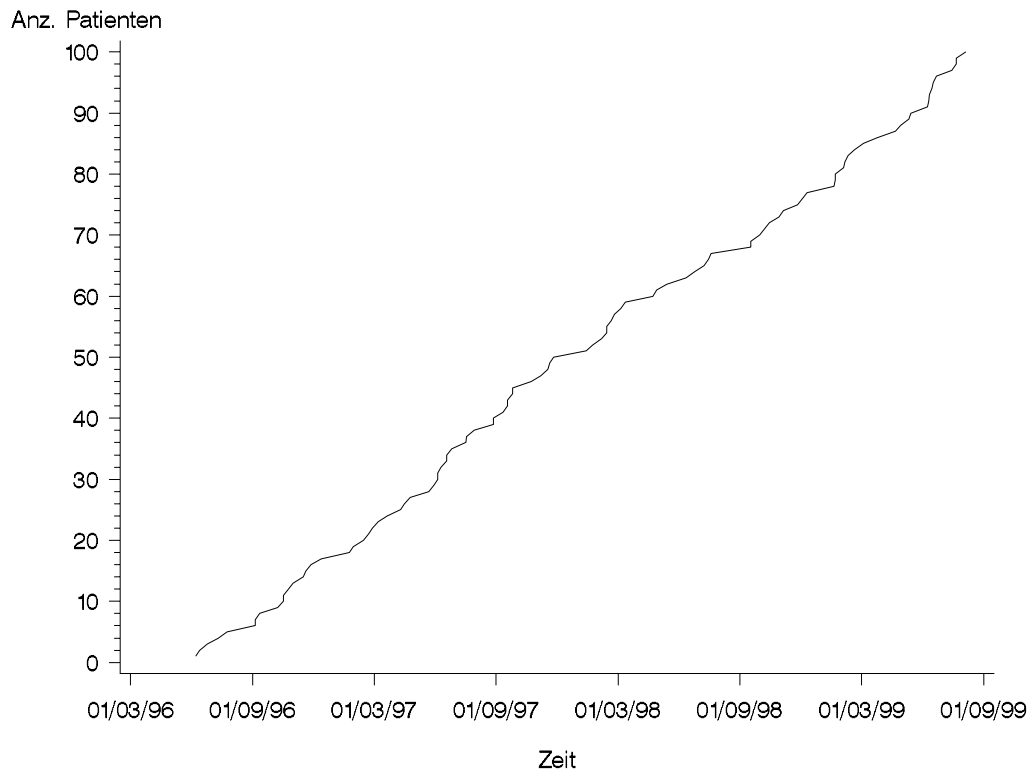
Die beiden genannten Festlegungen erfolgten nach Übereinkunft der klinischen Studienleiter und der Biometrikerin vor Auswertung der Hauptfragestellung der Studie.

### 3 Durchführung der Studie

#### 3.1 Patienteneinbringung

In der Zeit vom 07.06.1996 bis 04.08.1999 wurden 100 Patienten in die Studie eingebracht. Abbildung 3.1 gibt die Gleichmäßigkeit der Rekrutierung über den gesamten Zeitraum wieder.

**Abbildung 3.1: Patienteneinbringung**



Bis auf einen Patienten der Bestrahlungsgruppe, der zum Zeitpunkt des Studieneintritts erst 44 Jahre alt war, erfolgte der Einschluß aller anderen Patienten protokollgemäß entsprechend der Ein-/Ausschlußkriterien. Zwar hatte sich bei 5 Patienten der Bestrahlungsgruppe und bei 6 Patienten der Scheinbestrahlungsgruppe das klinische Stadium nach PTA nicht verbessert. Da diese Forderung jedoch laut Protokoll nur ein Hilfsskriterium zur Beurteilung des PTA-erfolges im Falle eines nicht aussagekräftigen ABI darstellte, liegt auch in diesen Fällen keine Verletzung der Auswahlkriterien vor.

Von den 100 Patienten wurden 51 in die Bestrahlungsgruppe (B) und 49 in die Scheinbestrahlungsgruppe (SB) randomisiert.

### 3.2 Ersterhebung

Die Erhebung anamnestischer Daten und die Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen vor Durchführung der PTA sind nahezu vollständig, lediglich 3 Werte fehlen (Tabelle 3.2.1).

**Tabelle 3.2.1: Anzahlen fehlender Werte bei Parametern der Erstuntersuchung**

<b>Scheinbestrahlung</b>	
Cholesterin	1
Triglyzeride	1
<b>Bestrahlung</b>	
Beh. in den vorangegangenen Jahren mit Thrombozytenaggregationshemmer	1

Bei allen Patienten wurde der ABI als aussagekräftiges Kriterium für die Beurteilung der Durchgängigkeit der Gefäße eingestuft.

### 3.3 Angiographiebefund

Von allen Patienten liegt ein vollständiger Angiographiebefund vor.

### 3.4 Erste Kontrolluntersuchung

Wie bei der Ersterhebung, so ist auch die Dokumentation der ersten Kontrolluntersuchung nahezu vollständig. (Tabelle 3.4.1).

**Tabelle 3.4.1: Anzahlen fehlender Angaben bei der ersten Kontrolluntersuchung**

<b>Scheinbestrahlung</b>	
Einheit andere vasoaktive/gerinnungshemmende Medikamente	1
<b>Bestrahlung</b>	
Syst. Blutdruck A. tibialis post links	1
Syst. Blutdruck A. dorsalis pedis links	1
Acetylsalicylsäure Dosis/die	1
Einheit andere vasoaktive/gerinnungshemmende Medikamente	2

### 3.5 Follow-up

Die Verteilung der Anzahl der durchgeführten Kontrolluntersuchungen im Follow-up zeigt Tabelle 3.5.1.

**Tabelle 3.5.1: Vollständigkeit des Follow-ups**

	<b>K1</b>		<b>K2</b>		<b>K3</b>		<b>K4</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Scheinbestrahlung</b>	49	100.0	46	93.9	45	91.8	46	93.9
<b>Bestrahlung</b>	51	100.0	46	90.2	42	82.4	46	90.2
<b>Gesamt</b>	100	100.0	92	92.0	87	87.0	92	92.0

Fünf Patienten (1 SB, 4 B) brachen die Behandlung und die weitere Studienteilnahme ohne bekannten Grund nach der ersten Kontrolluntersuchung oder kurze Zeit später ab. Von diesen wurde nur 1 Patient (B) protokollgemäß bestrahlt, 3 Patienten (1 SB, 2 B) wurden überhaupt nicht bestrahlt, und 1 Patient (B) erhielt eine Tagesdosis von 3 Gy.

Von 3 weiteren Patienten liegt keine Erhebung nach 12 Monaten vor. Ein Patient (B) erschien nach der ersten Kontrolluntersuchung und 2 Bestrahlungssitzungen nicht mehr, nachdem er einen Apoplex erlitten hatte, einem weiteren Patienten (SB) wurde nach der dritten Kontrolluntersuchung das Nichtprüfbein amputiert, und ein Patient (SB) erschien ohne Angabe von Gründen nicht mehr zur Abschlußuntersuchung (K4).

Acht Patienten versäumten eine der obligatorischen Kontrolluntersuchungen 2 oder 3, erschienen aber zur Abschlußuntersuchung.

Acht Patienten der Scheinbestrahlungsgruppe und 7 Patienten der Bestrahlungsgruppe hatten eine weitere nicht routinemäßige Kontrolluntersuchung, jeweils ein Patient in jeder Gruppe hatte 2 zusätzliche Kontrolluntersuchungen.

Die Verteilungen des Zeitpunktes der Abschlußuntersuchung (Tag nach Randomisation), die nach 12 Monaten vorgesehen war, zeigt Tabelle 3.5.2.

**Tabelle 3.5.2: Zeitpunkt der Abschlußuntersuchung**

<b>Therapie</b>	<b>N</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>Q1</b>	<b>Median</b>	<b>Q3</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Std.-abw.</b>
<b>SB</b>	46	354	417	364.0	368.0	376.0	370.72	11.61
<b>B</b>	46	362	501	365.0	370.0	378.0	376.04	21.89
<b>Gesamt</b>	92	354	501	364.0	369.0	377.5	373.38	17.63

Bei allen durchgeführten Kontrolluntersuchungen wurde der ABI bestimmt. Wie in der Ersterhebung, so war auch im Verlauf bei allen Patienten der ABI als Kriterium für die Beurteilung der Gefäßdurchgängigkeit aussagekräftig, und es wurde keine Duplexsonographie durchgeführt.

### **3.6 Strahlentherapie**

Mit Ausnahme von 2 Patienten liegt von allen Patienten ein vollständig ausgefüllter Strahlentherapiebogen vor. Ein Patient (SB) gehört zu den 5 Patienten, die nach der ersten Kontrolluntersuchung nicht mehr erschienen sind, so daß davon ausgegangen werden kann, daß dieser Patient, der in der Klinik für Strahlentherapie nicht bekannt war, sich dort auch nie vorgestellt hat. Bei einem weiteren Patienten (B) liegt darüber, ob bzw. in welchem Umfang die Therapiemaßnahme durchgeführt wurde, keine Dokumentation vor.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Auswertungskollektive

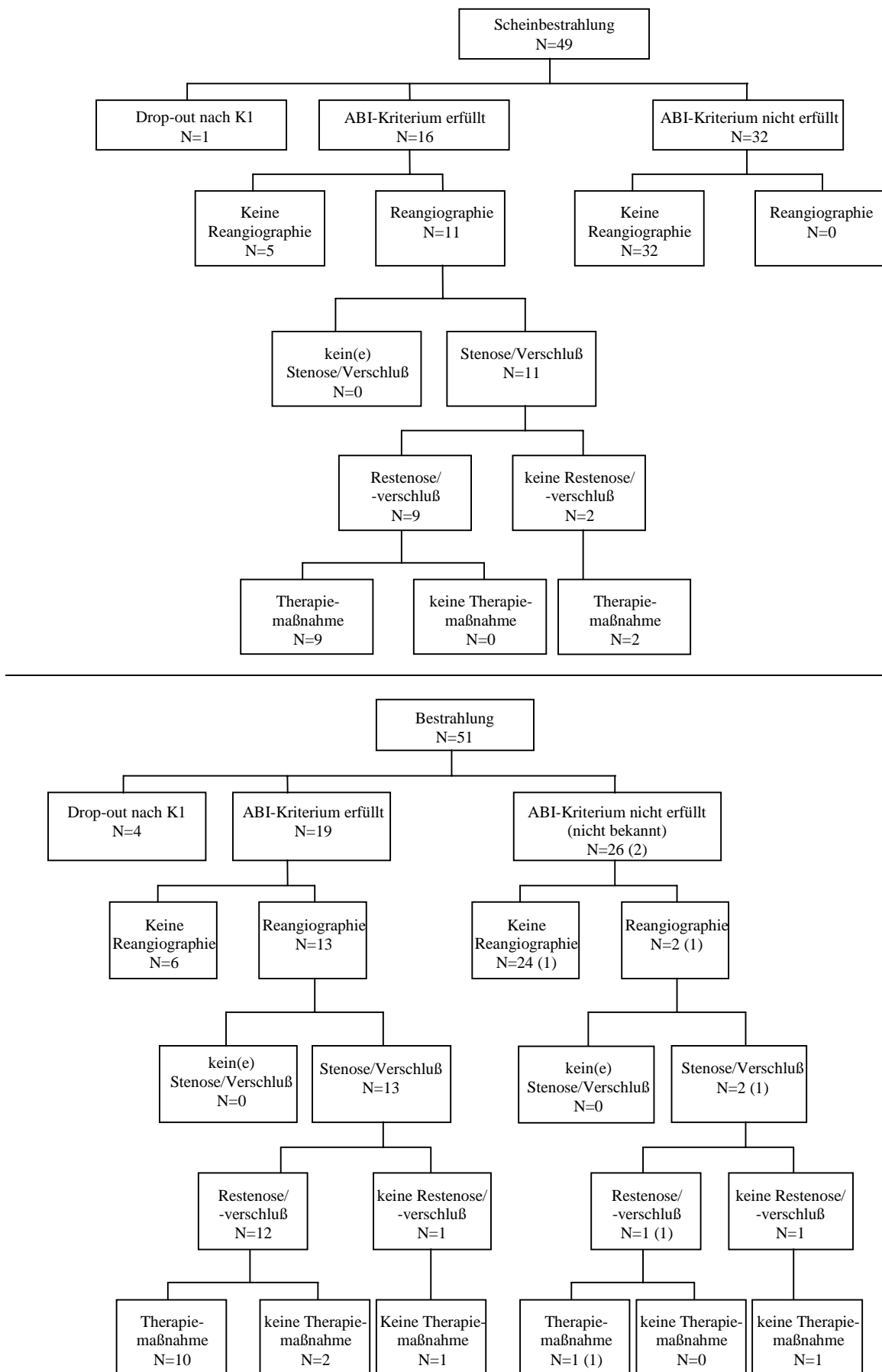
Da von den berichteten 5 Patienten, die nach der ersten Kontrolluntersuchung ausgeschieden sind, keine weiteren Verlaufsdaten vorliegen, werden diese Patienten von allen weiteren Auswertungen mit Ausnahme einer Sensitivitätsanalyse zum Hauptzielkriterium ausgeschlossen. Es liegen keine offensichtlichen Gründe für das Ausscheiden vor, die eine systematische Verzerrung des Therapievergleichs bedingen könnten. Die Verteilungen der Basisdaten der übrigen 95 randomisierten Patienten sind in den Tabellen 4.2.1-4.2.6 in Abschnitt 4.2 dargestellt.

Durch die oben beschriebene Änderung des Hauptzielkriteriums für die confirmatorische Auswertung sind mit Ausnahme eines Patienten, der einen Apoplex erlitt, alle anderen 94 Patienten auswertbar. Der eine Patient wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse einbezogen. Ebenso werden in einer weiteren Sensitivitätsanalyse die 5 nach der ersten Kontrolluntersuchung ausgeschiedenen Patienten mit ausgewertet.

Wie oben berichtet, wurde bei 5 Patienten der Scheinbestrahlungsgruppe und bei 6 Patienten der Bestrahlungsgruppe trotz Vorliegen des definierten ABI-Kriteriums für die Nichtdurchgängigkeit der Gefäße keine Reangiographie durchgeführt. Drei Patienten der Scheinbestrahlungsgruppe und 5 Patienten der Bestrahlungsgruppe lehnten die Reangiographie ab. Bei den übrigen 3 Patienten liegen keine Informationen vor, warum die Reangiographie nicht durchgeführt wurde. Diese 11 Patienten können somit in die Auswertung zum Vergleich der Raten angiographisch gesicherter Stenosen/Verschlüsse nur dadurch einbezogen werden, daß Ihnen (verschiedene) Ergebnisse zugeordnet und bewertende Überlegungen aus dieser Sensitivitätsanalyse angestellt werden. Darüber hinaus kann der Patient, der nach K1 einen Apoplex erlitt, hinsichtlich dieser Fragestellungen ebenfalls nur durch die Zuordnung eines Wertes ausgewertet werden. Hingegen werden die 3 Patienten (3 B), bei denen zwar das ABI-Kriterium nicht erfüllt war, aber dennoch eine Reangiographie durchgeführt wurde, mit diesem Ergebnis in die Auswertung einbezogen. Die Gründe für die Reangiographie in diesen drei Fällen war einmal ein starker, wenn auch knapp nicht unter den Grenzwert sinkender Abfall des ABI, im zweiten Fall starke klinische Beschwerden, und im dritten Fall wurde die Angiographie in einem anderen Krankenhaus durchgeführt.

Einen Überblick über die unterschiedlichen Verläufe, die die Patienten in den beiden Therapiegruppen genommen haben, zeigt Abbildung 4.1.1.

**Abbildung 4.1.1: Krankheits- und Beobachtungsverlauf bei den einzelnen Patienten**



## 4.2 Basisdaten aus Ersterhebung und erster Kontrolluntersuchung

Die Verteilungen der anamnestischen Variablen und der Laborparameter zeigen die Tabellen 4.2.1 – 4.2.4.

**Tabelle 4.2.1: Anamnestische Variablen und Laborparameter**

		Scheinbestrahlung		Bestrahlung		Gesamt		p
		N	%	N	%	N	%	
<b>Geschlecht</b>	<b>männlich</b>	22	45.8	30	63.8	52	54.7	0.10
	<b>weiblich</b>	26	54.2	17	36.2	43	45.3	

	Ther.	N	Min.	Max.	Q1	Median	Q3	Mittelwert	Std.-abw	p
<b>Alter (Jah)</b>	<b>SB</b>	48	51	88	60.5	69.5	78.5	69.3	9.5	0.43
	<b>B</b>	47	51	85	64.0	68.0	74.0	67.6	8.3	
	<b>ges.</b>	95	51	88	61.0	69.0	75.0	68.5	8.9	
<b>Gewicht (kg)</b>	<b>SB</b>	48	50	97	61	68.5	79	70.0	11.5	0.16
	<b>B</b>	47	53	96	64	74.0	81	73.2	10.9	
	<b>ges.</b>	95	50	97	62	72.5	80	71.6	11.2	
<b>Größe (cm)</b>	<b>SB</b>	48	149	189	163	168.0	174	168.0	8.2	0.87
	<b>B</b>	47	152	184	164	169.0	172	168.0	7.1	
	<b>ges.</b>	95	149	189	163	168.0	173	168.0	7.6	
<b>Blutdruck systolisch (mm HG)</b>	<b>SB</b>	48	120	180	140	150.0	160	146.7	14.5	0.10
	<b>B</b>	47	120	180	130	140.0	150	142.0	13.6	
	<b>ges.</b>	95	120	180	130	140.0	150	144.4	14.2	
<b>Blutdruck diastolisch (mm HG)</b>	<b>SB</b>	48	60	90	70	80.0	80	77.0	6.3	0.92
	<b>B</b>	47	60	100	70	80.0	80	77.4	7.4	
	<b>ges.</b>	95	60	100	70	80.0	80	77.2	6.8	
<b>Cholesterin (mg/dl)</b>	<b>SB</b>	47	157	415	200	218.0	267	236.8	49.6	0.89
	<b>B</b>	47	154	580	205	234.0	261	236.8	61.9	
	<b>ges.</b>	94	154	580	205	229.5	262	236.8	55.7	
<b>Triglyzeride (mg/dl)</b>	<b>SB</b>	47	66	511	103	135.0	188	162.1	87.1	0.11
	<b>B</b>	47	59	732	117	169.0	224	197.8	128.4	
	<b>ges.</b>	94	59	732	113	153.5	206	180.0	110.6	

Mit Ausnahme des Geschlechts und dadurch beeinflusster Parameter, beiden denen sich die Verteilungen tendenziell unterscheiden, sind die anderen Parameter zwischen den Vergleichsgruppen gut balanciert.

Auch im Auftreten sonstiger Erkrankungen und den bereits früher durchgeführten Therapie-maßnahmen bei dem vorliegenden Indikationsgebiet zeigen sich keine Unterschiede.

**Tabelle 4.2.2: Andere Erkrankungen**

		Scheinbestrahlung		Bestrahlung		Gesamt		p
		N	%	N	%	N	%	
<b>Diabetes mellitus</b>	nein	28	58.3	30	63.8	58	61.1	0.68
	ja	20	41.7	17	36.2	37	38.9	
<b>Hypertonie</b>	nein	18	37.5	18	38.3	36	37.9	1.00
	ja	30	62.5	29	61.7	59	62.1	
<b>Kardiovaskul. Erkrankung</b>	nein	27	56.3	27	57.4	54	56.8	1.00
	ja	21	43.8	20	42.6	41	43.2	
<b>Zerebrovaskul. Erkrankung</b>	nein	40	83.3	39	83.0	79	83.2	1.00
	ja	8	16.7	8	17.0	16	16.8	
<b>Sonstige</b>	nein	43	89.6	41	87.2	84	88.4	0.76
	ja	5	10.4	6	12.8	11	11.6	

**Sonstige Erkrankungen**

Scheinbestrahlung	Bestrahlung
COPD (2x)	COPD (4x)
Ulcus ventriculi bds	Z.n. Embolie A. fem. sup. re
Zustand nach Nieren Ca.	chron. Bronchitis
LWS-Syndrom	

**Tabelle 4.2.3: Bisherige Behandlungen**

		Scheinbestrahlung		Bestrahlung		Gesamt		p
		N	%	N	%	N	%	
<b>Bypass</b>	nein	47	97.9	47	100.0	94	98.9	1.00
	ja	1	2.1	0	0.0	1	1.1	
<b>PTA</b>	nein	35	72.9	37	78.7	72	75.8	0.63
	ja	13	27.1	10	21.3	23	24.2	
<b>Amputation</b>	nein	48	100.0	47	100.0	95	100.0	
<b>TEA</b>	nein	48	100.0	47	100.0	95	100.0	
<b>Lyse</b>	nein	45	93.8	45	95.7	90	94.7	1.00
	ja	3	6.3	2	4.3	5	5.3	
<b>Sonstige</b>	nein	48	100.0	45	95.7	93	97.9	0.24
	ja	0	0.0	2	4.3	2	2.1	

Als sonstige Behandlung ist ein Stent (A. iliaca communis) dokumentiert.

Auch bei den Rauchgewohnheiten zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Tabelle 4.2.4: Raucheranamnese**

		Scheinbestrahlung		Bestrahlung		Gesamt		p
		N	%	N	%	N	%	
<b>Raucher</b>	aktiv	18	37.5	17	36.2	35	36.8	0.55
	früher	7	14.6	11	23.4	18	18.9	
	nie	23	47.9	19	40.4	42	44.2	

	Ther.	N	Min.	Max.	Q1	Median	Q3	Mittelwert	Std.-abw	p
<b>Anz. Zig. aktive Raucher</b>	SB	18	3	40	10	20.0	30	20.1	11.1	0.50
	B	17	5	30	10	20.0	20	17.5	8.1	
	ges.	35	3	40	10	20.0	25	18.8	9.7	
<b>Anz. Zig. frühere Raucher</b>	SB	7	3	20	7	15.0	20	14.3	6.8	1.00
	B	11	3	20	10	15.0	20	14.6	5.6	
	ges.	18	3	20	10	15.0	20	14.5	5.9	

Einen Überblick über die ABI-Werte vor und nach PTA sowie deren Veränderung in den beiden Gruppen zeigt Tabelle 4.4.5, die auch die Verteilung der klinischen Stadien zu diesen Zeitpunkten beinhaltet.

**Tabelle 4.2.5: Angiologischer und klinischer Befund vor und nach PTA**

	Ther.	N	Min.	Max.	Q1	Median	Q3	Mittelwert	Std.-abw	p
<b>ABI vor PTA</b>	<b>SB</b>	48.0	0.23	0.79	0.47	0.565	0.69	0.572	0.139	0.63
	<b>B</b>	47.0	0.22	0.76	0.53	0.610	0.67	0.587	0.116	
	<b>ges.</b>	95.0	0.22	0.79	0.50	0.600	0.68	0.579	0.128	
<b>ABI nach PTA</b>	<b>SB</b>	48.0	0.52	1.00	0.87	0.975	1.00	0.922	0.112	1.00
	<b>B</b>	47.0	0.46	1.00	0.89	0.960	1.00	0.916	0.122	
	<b>ges.</b>	95.0	0.46	1.00	0.88	0.970	1.00	0.919	0.116	
<b>Differenz ABI vor - ABI nach</b>	<b>SB</b>	48.0	0.08	0.63	0.26	0.335	0.45	0.350	0.128	0.47
	<b>B</b>	47.0	0.15	0.57	0.24	0.310	0.40	0.329	0.105	
	<b>ges.</b>	95.0	0.08	0.63	0.25	0.320	0.42	0.340	0.117	

<b>Klinisches Stadium</b>		<b>Scheinbestrahlung</b>		<b>Bestrahlung</b>		<b>Gesamt</b>		<b>p</b>
		<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>vor PTA</b>	II	47	97.9	47	100.0	94	98.9	1.00
	IV	1	2.1	0	0.0	1	1.1	
<b>nach PTA</b>	I	42	87.5	44	93.6	86	90.5	0.60
	II	5	10.4	3	6.4	8	8.4	
	IV	1	2.1	0	0.0	1	1.1	

Angaben zu Anzahl und Lokalisation der Stenosen/Verschlüsse sowie der Gesamtlänge stenotischer bzw. verschlossener Gefäßabschnitte sind in Tabelle 4.2.6 wiedergegeben. Lediglich bei der Anzahl von Stenosen und Verschlüssen im Becken- und Oberschenkelbereich zeigt sich ein Unterschied zwischen der Anzahl Patienten mit 3 oder 4 Stenosen/Verschlüssen. Im übrigen sind alle Parameter gut balanciert.

**Tabelle 4.2.6: Angiographiebefund**

		Scheinbestrahlung		Bestrahlung		Gesamt		p
		N	%	N	%	N	%	
<b>Prüfbein</b>	rechts	26	54.2	24	51.1	50	52.6	0.84
	links	22	45.8	23	48.9	45	47.4	
<b>Befund (5) ohne Unterschenkel</b>	Stenose	37	77.1	34	72.3	71	74.7	0.55
	Verschuß	10	20.8	13	27.7	23	24.2	
	Stenose+	1	2.1	0	0.0	1	1.1	
	Verschuß							
<b>Anzahl</b>	1	34	70.8	34	72.3	68	71.6	0.15
	2	9	18.8	7	14.9	16	16.8	
	3	5	10.4	2	4.3	7	7.4	
	4	0	0.0	4	8.5	4	4.2	
<b>Befund (8) mit Unterschenkel</b>	Stenose	10	20.8	13	27.7	23	24.2	0.39
	Verschuß	10	20.8	13	27.7	23	24.2	
	Stenose+	28	58.3	21	44.7	49	51.6	
<b>Anzahl</b>	1	10	20.8	16	34.0	26	27.4	0.19
	2	18	37.5	10	21.3	28	29.5	
	3	11	22.9	14	29.8	25	26.3	
	4	5	10.4	2	4.3	7	7.4	
	5	4	8.3	3	6.4	7	7.4	
	6	0	0.0	2	4.3	2	2.1	
<b>Etage</b>	Bein	44	91.7	41	87.2	85	89.5	0.51
	Becken	2	4.2	5	10.6	7	7.4	
	beide	2	4.2	1	2.1	3	3.2	

	Ther.	N	Min.	Max.	Q1	Median	Q3	Mittelwert	Std.-abw	p
<b>Länge insg.</b>	<b>SB</b>	48	1.00	10.00	2.00	3.50	5.50	3.94	2.33	0.98
	<b>B</b>	47	1.00	10.00	2.00	3.00	6.00	4.02	2.54	
	<b>ges.</b>	95	1.00	10.00	2.00	3.00	6.00	3.98	2.42	

### 4.3 Durchführung der Strahlentherapie

Fünf der 48 Patienten der Scheinbestrahlungsgruppe und 3 der 47 Patienten der Bestrahlungsgruppe wurden entweder überhaupt nicht bestrahlt (1 SB) oder brachen die Bestrahlung vorzeitig ab (4 SB, 3 B). Bei einem Patienten (B) kann keine Aussage gemacht werden, ob die Bestrahlung durchgeführt wurde. Die Gründe für den Abbruch bzw. die Nichtdurchführung einschließlich der Anzahl applizierter Fraktionen sind in Tabelle 4.3.1 aufgeführt.

**Tabelle 4.3.1: Unvollständige Durchführung der Strahlentherapie**

Gründe	Anzahl Patienten	Anzahl Fraktionen
Weigerung	3	0, 1, 2
Apoplex	1	2
Bandscheibenprolaps	1	4
Keine Angabe	3	4, 6, 6

Die Verteilung der Gesamtdauer der Strahlentherapie (Tage) bei den Patienten, die alle 7 Fraktionen erhalten haben, gibt Tabelle 4.3.2 wieder.

**Tabelle 4.3.2: Dauer (Tage) der Strahlentherapie**

Therapie	N	Min.	Max.	Q1	Median	Q3	Mittelwert	Std.-abw.
SB	43	9.00	19.00	9.00	11.00	12.00	10.86	1.85
B	43	8.00	13.00	9.00	11.00	12.00	10.60	1.29
Gesamt	86	8.00	19.00	9.00	11.00	12.00	10.73	1.59



#### 4.4 Durchführung der medikamentösen Therapie

Tabelle 4.4.1 gibt den Überblick über die direkt nach Durchführung der PTA verordnete medikamentöse Therapie.

**Tabelle 4.4.1: Nach PTA verordnete medikamentöse Therapie**

	Scheinbestrahlung		Bestrahlung		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
<b>Acetylsalicylsäure (ASS)</b>	43	89.6	40	85.1	83	87.4
<b>Ticlopidin</b>	1	2.1	2	4.3	3	3.2
<b>ASS + anderes Medikament</b>	3	6.3	4	8.5	7	7.4
<b>anderes Medikament</b>	1	2.1	1	2.1	2	2.1

Mit Ausnahme eines Patienten der Scheinbestrahlungsgruppe, der eine ASS-Dosis von 300mg/die erhielt, wurden bei allen anderen Patienten ASS und Ticlopidin mit der protokollgemäßen Dosierung verordnet.

Von den 7 Patienten, denen außer ASS ein weiteres Medikament verordnet wurde, erhielten 5 Marcumar, 1 Patient Dusodril und 1 Patient Prostvasin. Auch die beiden Patienten, denen weder ASS noch Ticlopidin verordnet wurde, erhielten Marcumar.

Während zu Beginn die Verteilung der Medikamente in den beiden Gruppen gleich ist und keine Kombination der beiden im Protokoll vorgesehenen Medikamente verordnet wurde, zeigen sich Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der im Verlauf tatsächlich eingenommenen Medikation. Insbesondere nahmen in der Scheinbestrahlungsgruppe mehr Patienten protokollgemäß ASS über die gesamte Studienzeit, während in der Bestrahlungsgruppe häufiger von einer Monotherapie auf eine Kombinationstherapie der beiden Medikamente umgesetzt wurde (Tabelle 4.4.2).

**Tabelle 4.4.2: Medikamentöse Therapie mit ASS und Ticlopidin im Verlauf**

	Scheinbestrahlung		Bestrahlung		Gesamt	
	N	%	N	%	N*	%
<b>ASS unverändert</b>	40	83.3	31	67.4	71	75.5
<b>ASS mit Unterbrechung</b>	2	4.2	1	2.2	3	3.2
<b>ASS → Tic</b>	0	0	1	2.2	1	1.1
<b>ASS → Tic → ASS (→ Tic)</b>	0	0	2	4.3	2	2.1
<b>ASS → ASS + Tic</b>	1	2.1	7	15.2	8	8.5
<b>ASS → ASS + Tic → ASS</b>	3	6.3	2	4.3	5	5.3
<b>Tic Dosisreduktion</b>	0	0	1	2.2	1	1.1
<b>Tic → ASS</b>	1	2.1	0	0	1	1.1
<b>Tic→ASS→Tic→ASS → Tic</b>	0	0	1	2.2	1	1.1
<b>keine → ASS → ASS + Tic</b>	1	2.1	0	0	1	1.1

" → " : Wechsel

\* : ein Patient, der nach K1 einen Apoplex erlitt, ist nicht berücksichtigt

Allerdings brachen 13 der 14 Patienten, die jemals im Verlauf mit der Kombinationstherapie behandelt wurden, diese ab, wobei 4 danach wieder ausschließlich ASS einnahmen.

Die Gründe für Therapieabbrüche, Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

**Tabelle 4.4.3: Gründe für Abbruch, Unterbrechung oder Dosisreduktion der medikamentösen Therapie**

	N	Gründe
<b>Unterbrechung ASS</b>	3	Unkenntnis des Patienten (1), Magenschmerzen(1), nicht bekannt (1)
<b>ASS → ASS + Tic</b>	8	Marcumar (1), durch Hausarzt abgesetzt/nicht verordnet (1), durch Hausarzt abgesetzt/nicht verordnet/Marcumar (2), TIA(1), Unverträglichkeit (1), nicht bekannt (2)
<b>ASS → ASS + Tic → ASS</b>	4	"angeblich nicht verordnet" (1), durch Hausarzt abgesetzt/nicht verordnet (2), Unverträglichkeit (1)
<b>Tic Dosisreduktion</b>	1	Unverträglichkeit (1)
<b>keine → ASS → ASS + Tic</b>	1	Unverträglichkeit/Marcumar (1)

Die zu Beginn weiterverordneten zusätzlichen vasoaktiven Substanzen wurden wie in der Tabelle 4.4.4 aufgelistet weiter eingenommen bzw. abgesetzt. Darüber hinaus wurden einige wenige andere vasoaktive Substanzen neu verordnet.

**Tabelle 4.4.4: Therapie mit zusätzlichen vasoaktiven Substanzen im Verlauf**

Scheinbestrahlung		Bestrahlung	
Medikament	Einnahme	Medikament	Einnahme
Marcumar	nach K1 nicht mehr	Marcumar	bis Studienende
		Marcumar	bis Studienende
Marcumar	bis K3	Marcumar	bis K3
dann Plavix	bis Studienende	Marcumar	bis K3
Oxypangam	für 10 Monate	Marcumar	nach K1 nicht mehr
Dusodril	Nach K1 nicht mehr	Plavix	kurz nach K1 bis Stud.ende
Prostavasim	für eine Woche nach K1	Roekan	letzter Studienmonat
		Tebonin	für 10 Monate

#### 4.5 Durchführung von weiteren therapeutischen Maßnahmen am Prüfbein und am Nichtprüfbein

Nach erfolgter Reangiographie wurden folgende Maßnahmen am Prüfbein (Tabelle 4.5.1) und am Nichtprüfbein (Tabelle 4.5.2) durchgeführt.

**Tabelle 4.5.1: Therapeutische Maßnahmen am Prüfbein im Verlauf**

	Scheinbestrahlung N=48		Bestrahlung N=47		Gesamt N=95	
	N	%	N	%	N	%
<b>PTA</b>	8	16.7	11	23.4	19	20.0
<b>PTA und Lyse</b>	1	2.1	0	0.0	1	1.1
<b>Lyse</b>	1	2.1	0	0.0	1	1.1
<b>Bypass</b>	1	2.1	1	2.1	2	2.1

**Tabelle 4.5.2: Therapeutische Maßnahmen am Nichtprüfbein im Verlauf**

	Scheinbestrahlung N=48		Bestrahlung N=47		Gesamt N=95	
	N	%	N	%	N	%
<b>PTA</b>	2	4.2	5	10.6	7	7.4
<b>Bypass, später Amputation</b>	1	2.1	0	0.0	1	1.1

## 4.6 Analyse der Wirksamkeitskriterien

### 4.6.1 Auswertung des Hauptzielkriteriums

#### Konfirmatorische Analyse

Hauptzielkriterium ist, nach Änderung im Rahmen eines Amendments zum Protokoll, das Auftreten eines Mißerfolgsereignisses, wobei die Ereignisse wie unter 2.8 beschrieben definiert sind. Anzahl und Raten der Ereignisse in den beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (Tabelle 4.6.1). Die Prüfung der Nullhypothese gleicher Raten führt zu einem p-Wert von  $p=0.292$ .

**Tabelle 4.6.1: Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis**

	<b>Scheinbe- strahlung N=48</b>		<b>Bestrahlung N=46</b>		<b>Gesamt N=94</b>		<b>p</b>
<b>Patienten mit Ereignis</b>	N	%	N	%	N	%	
	16	33.3	21	45.7	37	39.4	0.292

Das 95%-Konfidenzintervall für die Differenz der Mißerfolgsraten  $p_{SB} - p_B$  beträgt  $[-0.319 ; 0.073]$ . Damit kann mit einer maximalen Irrtumswahrscheinlichkeit von 2.5% ein Unterschied in den Raten zugunsten der Strahlentherapie (d.h. geringere Rate unter der Strahlentherapie) von mehr als 8 % ausgeschlossen werden.

#### Sensitivitätsanalysen

Die Einbeziehung des ausgeschiedenen Patienten mit Apoplex einmal als Patient mit (Tabelle 4.6.2) bzw. Patient ohne Ereignis (Tabelle 4.6.3) ändert das Ergebnis erwartungsgemäß nur marginal.

**Tabelle 4.6.2: Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis (inkl. vorzeitig ausgeschiedenem Patient)**

	<b>Scheinbe- strahlung N=48</b>		<b>Bestrahlung N=47</b>		<b>Gesamt N=95</b>		<b>p</b>
<b>Patienten mit Ereignis</b>	N	%	N	%	N	%	
	16	33.3	22	46.8	38	40.0	0.212

**Tabelle 4.6.3: Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis (inkl. vorzeitig ausgeschiedenem Patient)**

	<b>Scheinbe- strahlung N=48</b>		<b>Bestrahlung N=47</b>		<b>Gesamt N=95</b>		<b>p</b>
<b>Patienten mit</b>	N	%	N	%	N	%	
<b>Ereignis</b>	16	33.3	21	44.7	37	38.9	0.297

Wie bei der Einbeziehung dieses mit Apoplex ausgeschiedenen Patienten kann auch eine weitere Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung aller vorzeitig ausgeschiedenen Patienten erfolgen.

Bei der Betrachtung der (für die Bestrahlung) schlechtesten Situation (Worst Case) werden dabei alle vorzeitig ausgeschiedenen Patienten der Bestrahlungsgruppe als Patienten mit Zielereignis und der vorzeitig ausgeschiedene Patient der Scheinbestrahlungsgruppe als Patient ohne Zielereignis gewertet (Tabelle 4.6.4). Umgekehrt wird in der Best Case Situation der Patient der Scheinbestrahlungsgruppe als Patient mit Zielereignis und die Patienten der Bestrahlungsgruppe als ohne Zielereignis gewertet.

**Tabelle 4.6.4: Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis unter Einbeziehung aller Patienten - Worst Case Situation**

	<b>Scheinbe- strahlung N=49</b>		<b>Bestrahlung N=51</b>		<b>Gesamt N=100</b>		<b>p</b>
<b>Patienten mit</b>	N	%	N	%	N	%	
<b>Ereignis</b>	16	32.7	26	51.0	42	42.0	0.072

**Tabelle 4.6.5: Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis unter Einbeziehung aller Patienten - Best Case Situation**

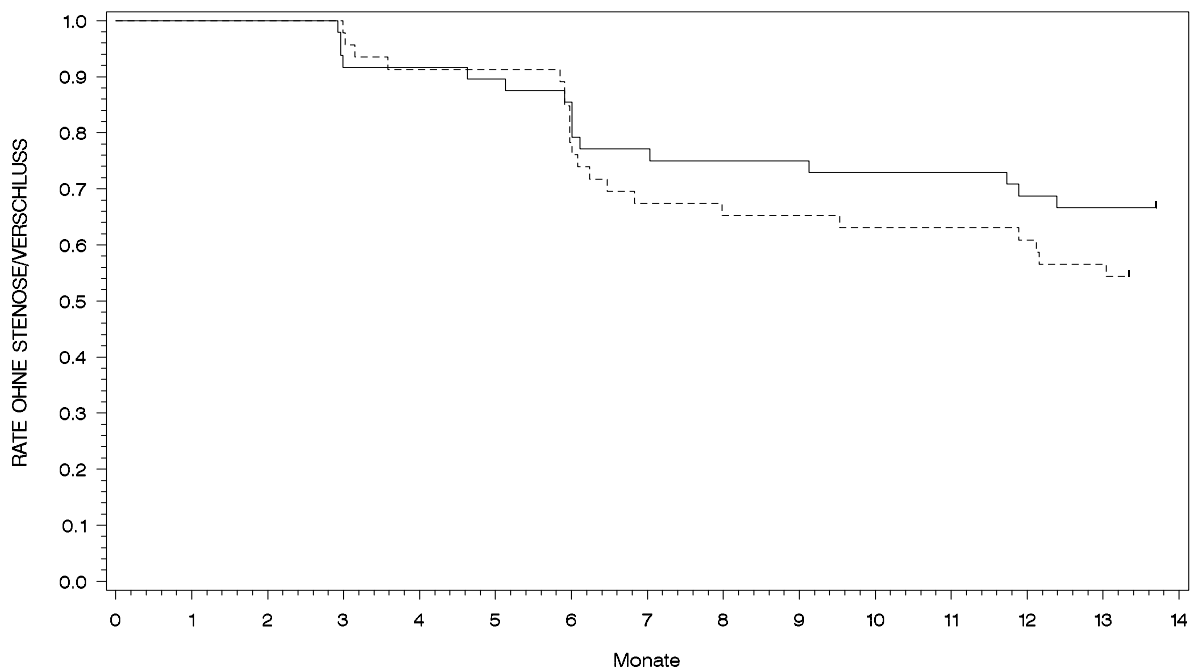
	<b>Scheinbe- strahlung N=49</b>		<b>Bestrahlung N=51</b>		<b>Gesamt N=100</b>		<b>p</b>
<b>Patienten mit</b>	N	%	N	%	N	%	
<b>Ereignis</b>	17	34.7	21	41.2	38	38.0	0.542

Es zeigt sich in dem Worst Case Fall ein Trend zugunsten der Scheinbestrahlungsgruppe, der allerdings durch die Extremsituation begünstigt ist, daß 5 von 6 der ausgeschiedenen Patienten in der Bestrahlungsgruppe sind, denen hier ein Mißerfolgsereignis zugeordnet wird.

Abbildung 4.6.1 zeigt die Verteilungen der Zeiten bis zu einem Zielereignis. Dabei wird ersichtlich, daß sich der geringfügige Unterschied in den Ereignisraten zwischen den beiden

Therapiegruppen nach 6 Monaten eingestellt hat und dann unverändert über die restliche Zeit erhalten blieb.

**Abbildung 4.6.1: Ereignisfreie Zeit**



**Scheinbestrahlung**            **N=48**    \_\_\_\_\_

**Bestrahlung**                 **N=46**    - - - - -

#### 4.6.2 Auswertung der Nebenzielkriterien

Bei dem Vergleich der Raten angiographisch gesicherter Stenosen/Verschlüsse bzw. Restenosen/Reverschlüsse werden die 11 Patienten, die eine Reangiographie verweigerten, und der eine Patienten mit Apoplex nach K1 einmal als Patient mit (Tabelle 4.6.6 und 4.6.7) und einmal als Patient ohne Ereignis (Tabelle 4.6.8 und 4.6.9) gewertet.

Berücksichtigt man, daß alle 26 reangiographierten Patienten eine Stenose oder einen Verschuß an dem behandelten Bein aufwiesen und 88.5 % eine Restenose bzw. einen Reverschuß am bestrahlten Segment, so ist die Schätzung der Stenose-/Verschlußraten bei der ersten Auswertung

vermutlich höchstens leicht nach oben verzerrt, während sie im zweiten Fall vermutlich stark nach unten verzerrt ist.

Da keine Beziehung zwischen der Gruppenzugehörigkeit und der Verweigerung der Angiographie offensichtlich ist und dies auch aufgrund der Verblindung als plausibel angenommen werden kann, ist eine Verzerrung des Vergleichs zugunsten einer Gruppe mit hoher Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Die verschiedenen Auswertungen sind in den folgenden Tabellen dargestellt. Da bei allen reangiographierten Patienten mindestens eine Stenose oder ein Verschuß vorlag, sind die Tabellen 4.6.2 und 4.6.6 identisch.

**Tabelle 4.6.6: Anzahl (Anteil) Patienten mit Stenosen/Verschlüssen nach Reangiographie\***

	<b>Scheinbe- strahlung N=48</b>		<b>Bestrahlung N=47</b>		<b>Gesamt N=95</b>		<b>p</b>
<b>Patienten mit Stenose/Verschl.</b>	N	%	N	%	N	%	
	16	33.3	22	46.8	38	40.0	0.212

\* Patienten, die eine Reangiographie verweigerten wurden als Patienten mit Stenose/Verschuß gewertet

**Tabelle 4.6.7: Anzahl (Anteil) Patienten mit Stenosen/Verschlüssen nach Reangiographie\***

	<b>Scheinbe- strahlung N=48</b>		<b>Bestrahlung N=47</b>		<b>Gesamt N=95</b>		<b>p</b>
<b>Patienten mit Stenose/Verschl.</b>	N	%	N	%	N	%	
	11	22.9	15	31.9	26	27.4	0.364

\* Patienten, die eine Reangiographie verweigerten wurden als Patienten ohne Stenose/Verschuß gewertet

**Tabelle 4.6.8: Anzahl (Anteil) Patienten mit Restenosen/-verschlüssen nach Reangiographie\***

	<b>Scheinbe- strahlung N=48</b>		<b>Bestrahlung N=47</b>		<b>Gesamt N=95</b>		<b>p</b>
<b>Patienten mit Restenose/-verschl.</b>	N	%	N	%	N	%	
	14	29.2	20	42.6	34	35.8	0.203

\* Patienten, die eine Reangiographie verweigerten wurden als Patienten mit Restenose/-verschuß gewertet

**Tabelle 4.6.9: Anzahl (Anteil) Patienten mit Restenosen/-verschlüssen nach Reangiographie\***

	<b>Scheinbe- strahlung N=48</b>		<b>Bestrahlung N=47</b>		<b>Gesamt N=95</b>		<b>p</b>
<b>Patienten mit Restenose/-verschl.</b>	N	%	N	%	N	%	
	9	18.8	14	29.8	23	24.2	0.238

\* Patienten, die eine Reangiographie verweigerten wurden als Patienten ohne Restenose/-verschuß gewertet

#### **4.7 Unerwünschte Ereignisse**

##### **Hautveränderungen im Bestrahlungsfeld**

Es traten bei keinem Patienten Hautveränderungen im Bestrahlungsfeld auf.

##### **Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse**

Bei jeweils 3 Patienten der beiden Therapiegruppen trat ein unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis ein.

**Tabelle 4.7.1 Ünerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse**

<b>Pa- tient</b>	<b>Ther- apie</b>	<b>Ereignis</b>	<b>Verlauf</b>	<b>Intensität</b>	<b>Maßnahmen/Medi- kation</b>
26	SB	Apoplex/ Insult	einmalig	leicht	Stat. Aufnahme
71	SB	Kreislauf- stillstand	einmalig	leicht	Reanimation/ Katecholamine
92	SB	Apoplex/ Insult	einmalig	leicht	ASS
19	B	Cerebrale Ischämie	einmalig	mittel	
62	B	progred. Angi- na pectoris	intermit- tierend	mittel	ACVB
81	B	TIA	einmalig	leicht	Umstellung auf Clopidrogal



## 4.8 Subgruppenanalyse

Der Vergleich der Mißerfolgsraten in den Untergruppen der Frauen und Männer liefert das gleiche Bild wie in der Gesamtgruppe. Insgesamt ist die Mißerfolgsrate bei den Frauen geringfügig höher als bei den Männern.

**Tabelle 4.8.1: Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis - Frauen**

	<b>Scheinbe- strahlung N=26</b>		<b>Bestrahlung N=17</b>		<b>Gesamt N=43</b>		<b>p</b>
<b>Patienten mit Ereignis</b>	N	%	N	%	N	%	
	10	38.5	9	52.9	19	44.1	0.53

**Tabelle 4.8.2: Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis - Männer**

	<b>Scheinbe- strahlung N=22</b>		<b>Bestrahlung N=29</b>		<b>Gesamt N=51</b>		<b>p</b>
<b>Patienten mit Ereignis</b>	N	%	N	%	N	%	
	6	27.3	12	41.4	21	35.3	0.38

Auch wenn man die Gruppen der Patienten mit und ohne Diabetes getrennt betrachtet, zeigt sich hinsichtlich des Therapievergleichs das gleiche Ergebnis. (Tabelle 4.8.3-4.8.4)

**Tabelle 4.8.3: Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis - Patienten mit Diabetes**

	<b>Scheinbe- strahlung N=20</b>		<b>Bestrahlung N=16</b>		<b>Gesamt N=36</b>		<b>p</b>
<b>Patienten mit Ereignis</b>	N	%	N	%	N	%	
	10	50.0	11	68.8	21	58.3	0.32

**Tabelle 4.8.4: Anzahl (Anteil) Patienten mit Zielereignis - Patienten ohne Diabetes**

	<b>Scheinbe- strahlung N=28</b>		<b>Bestrahlung N=30</b>		<b>Gesamt N=58</b>		<b>p</b>
<b>Patienten mit Ereignis</b>	N	%	N	%	N	%	
	6	21.4	12	33.3	16	27.6	0.39

Erwartungsgemäß ist der Anteil von Patienten mit Zielereignis unter den Diabetikern deutlich höher als unter den Nichtdiabetikern (58.3% vs. 27.6%,  $p=0.0046$ ).

## **5 Zusammenfassung**

Die Studie, die ursprünglich multizentrisch geplant war und 440 Patienten einschließen sollte, konnte schließlich nur monozentrisch durchgeführt werden und wurde auf eine realisierbare Größe von 100 Patienten beschränkt. Diese wurden in einem Zeitraum von 38 Monaten rekrutiert.

Neben dem starken Powerverlust ist die monozentrische Durchführung mit einer Einschränkung der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse verbunden. Diesen Nachteilen steht aber gegenüber, daß alle Patienten der Studie weitgehend einheitlich behandelt und beobachtet sowie von ein und demselben Arzt dokumentiert wurden. Die Studie zeichnet sich durch eine für dieses Patientenkollektiv hohe Compliancerate und eine sehr gute Dokumentationsqualität aus.

Dennoch mußte das Hauptzielkriterium (vor der Auswertung) geändert werden, um möglichst viele Patienten in die Auswertung einbeziehen zu können.

Zwischen den beiden Therapiegruppen besteht weitgehend (Ausnahme Geschlecht) Struktur- und Beobachtungsgleichheit. Der Vergleich der Mißerfolgsraten ist nicht signifikant. Da deskriptiv die Mißerfolgsrate in der Bestrahlungsgruppe sogar höher liegt als in der Scheinbestrahlungsgruppe, führt das Ergebnis der Studie, trotz der geringen Power, zu der deutlichen Aussage, daß eine Reduktion in der Mißerfolgsrate durch die Strahlentherapie mit 97.5%-iger Sicherheit nicht mehr als 8 % beträgt.

### **Literatur**

Böttcher HD: Endovascular radiationprophylaxis of the intimal hyperplasia after percutaneous transluminal angioplasty in peripheral vessels.

Radiologe (1994) 34: 519-523

Steidle, B: Präventive perkutane Strahlentherapie zur Vermeidung von Intimahyperplasie nach Angioplastie mit Stentimplantation.

Strahlenther. Onkol. (1994) 170: 151-154.